

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

**Untersuchungen zum Zusammenhang von
nächtlichen Atemstörungen und
chronischem Cluster-Kopfschmerz**

INAUGURAL DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

Andrea Christine Kiemen
aus Bitburg

2012

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Z. Katsarava

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. H. Teschler

Tag der mündlichen Prüfung: 11. September 2012

PUBLIKATIONEN

Wolter, T., Kiemen, A., Kaube H. (Jürgens): High cervical spinal cord stimulation for chronic cluster headache, *Cephalalgia* 31 (11):1170-1180.

Andrea Kiemen, Magdolna Hornyak, Charly Gaul, Zaza Katsarava, Christoph Lampl, Andreas Gantenbein, Holger Kaube. Sleep apnea syndrome in chronic cluster headache: is there a relationship? An observational multicentre study (eingereicht bei *Cephalalgia*, Februar 2012)

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	7
2	THEORETISCHER HINTERGRUND UND KLINISCHES BILD	8
2.1	Theoretischer Hintergrund Cluster-Kopfschmerz	8
2.2	Klinisches Bild Cluster-Kopfschmerz	9
2.2.1	<i>Diagnostische Kriterien nach International Headache Society</i>	<i>10</i>
2.3	Epidemiologie	12
2.4	Genetik.....	13
2.5	Therapie	14
2.5.1	<i>Akutbehandlung</i>	<i>14</i>
2.5.2	<i>Kurzzeitprävention.....</i>	<i>15</i>
2.5.3	<i>Langzeitprävention</i>	<i>15</i>
2.5.4	<i>Alternativmedizinische Verfahren</i>	<i>16</i>
2.5.5	<i>Neuromodulationsverfahren.....</i>	<i>16</i>
2.6	Pathophysiologie	17
2.6.1	<i>Trigeminales System und Hypothalamus.....</i>	<i>17</i>
2.6.2	<i>Zirkadiane Steuerung Schlaf und Atmung</i>	<i>19</i>
2.6.3	<i>Cluster-Kopfschmerz und Schlafapnoe.....</i>	<i>20</i>
3	HYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	22
4	METHODEN	23
4.1	Studiendesign	23
4.2	Patientenrekrutierung	24
4.2.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	<i>24</i>
4.2.1.1	Einschlusskriterien	25
4.2.1.2	Ausschlusskriterien	25
4.3	Ethik und Datenschutz.....	25
4.4	Studienablauf	26
4.5	Fragebögen und Tagebuch.....	29

4.5.1	<i>Kopfschmerztagebuch (KS-TB)</i>	29
4.5.2	<i>Beck Depressionsinventar-II (BDI-II)</i>	30
4.5.3	<i>Epworth Sleepiness Scale (ESS)</i>	30
4.5.4	<i>Schlafskala der Medical Outcome Study (MOS-SS)</i>	31
4.5.5	<i>Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)</i>	31
4.5.5.1	Beschreibung der Subskalen	31
4.5.6	<i>Symptom-Checkliste (SCL-90-R)</i>	32
4.5.6.1	Beschreibung der Subskalen	33
4.5.7	<i>Fragebogen zur Schmerzveränderung (NRS, Numerische Ratingskala)</i>	34
4.5.8	<i>Berlin-Fragebogen (B-FB)</i>	34
4.5.8.1	Kategorie I	34
4.5.8.2	Kategorie II	35
4.5.8.3	Kategorie III	35
4.5.8.4	Punkte gesamt	35
4.5.9	<i>Ambulante Polygraphie</i>	35
4.5.10	<i>Stationäre Polysomnographie</i>	36
4.6	Statistik	36
5	ERGEBNISSE	38
5.1	Patientenkollektiv	38
5.2	Schlafapnoe Patientengruppen nach Berlin-Fragebogen Interview	39
5.2.1	<i>Deskriptive Daten</i>	39
5.2.2	<i>Kopfschmerztagebuch Attackenparameter</i>	42
5.2.3	<i>Psychometrische Daten</i>	44
5.3	Schlafapnoe Patientengruppen nach Polysomnographie	48
5.3.1	<i>Deskriptive Daten</i>	48
5.3.2	<i>Kopfschmerztagebuch / Attackenparameter</i>	50
5.3.3	<i>Psychometrische Daten</i>	53
5.3.3.1	BDI-II Score	55
5.3.3.2	ESS	56
5.3.3.3	MOS-SS Schlafproblem Index	56
5.3.3.4	SF-36 Allgemeiner Gesundheitszustand	57
5.3.3.5	SCL-90-R Symptom-Checkliste	58
5.4	Änderung der Cluster-Kopfschmerzen unter CPAP Behandlung	60

5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	64
6	DISKUSSION.....	65
6.1	Unterschiede chronischer und episodischer Cluster-Kopfschmerz.....	65
6.2	Studienlimitation	67
6.3	Gründe für Studienabbruch	67
6.4	Psychische Komorbiditäten	68
6.5	Ausblick	69
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	71
8	LITERATUR.....	72
9	ANHANG.....	82
9.1	Abbildungsverzeichnis	82
9.2	Tabellenverzeichnis	83
9.3	Berlin Fragebogen (Auswerte Version)	84
9.4	Kopfschmerz-Tagebuch	86
9.4.1	<i>Hinweise zum Ausfüllen des Kopfschmerz-Tagebuchs</i>	<i>87</i>
9.5	Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale).....	88
9.6	Fragebogen zur Selbstauskunft.....	89
9.7	Fragebogen zur Schmerzveränderung (Numerische Rating Skala, NRS)	92
9.8	MOS Schlaf Skala	93
9.9	BDI-II	95
9.10	SCL-90-R	97
9.11	SF-36.....	99
10	ABKÜRZUNGEN.....	102
11	DANKSAGUNG	104

1 Einleitung

Cluster-Kopfschmerz zählt zu den schwersten Kopfschmerzerkrankungen, die im neurologischen Bereich bekannt sind. Der Schmerzcharakter wird von Patienten häufig als ein „glühendes Messer im Auge“ oder als ein „brennender Dorn in der Schläfe“ heftigster Intensität beschrieben. Der Cluster-Kopfschmerz kann durch Medikamente gelindert und unterdrückt werden, wenn diese in der Attacke oder zur Prophylaxe gegeben werden. Die Erkrankung ist jedoch nach jetzigem Kenntnisstand unheilbar und die Behandlung symptomatisch.

Je nach epidemiologischer Quelle leiden zwischen 0,1 - 0,4 % der Bevölkerung an Cluster-Kopfschmerzen (Fischera et al. 2008, Katsarava et al. 2007, Sjaastad and Bakketeig 2003), dabei treten bei 80 % der Betroffenen die Attacken saisonal gehäuft für mehrere Wochen bis Monate im Jahr auf. Zwischen den Clustern sind die Patienten schmerzfrei (= Episodischer Cluster-Kopfschmerz). Bei 20 % der Patienten treten die Attacken während des ganzen Jahres, meistens täglich auf (= Chronischer Cluster-Kopfschmerz) (Fischera et al. 2008).

Die absolute Mehrheit der Patienten mit Cluster-Kopfschmerz (C-KS) erfährt einen Teil der täglichen Attacken nachts in engem Zusammenhang mit dem zirkadianen Rhythmus. In ca. 50% der Fälle treten bei den Patienten innerhalb der ersten zwei Stunden nach dem Einschlafen die ersten Attacken auf. Da auch die erste REM-Schlafphase 60-90 Minuten nach dem Einschlafen auftritt, wird ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und Triggerung von C-KS-Attacken diskutiert. Für diesen Zusammenhang gibt es polysomnographische Hinweise bei episodischem Cluster-Kopfschmerz, bei chronischem C-KS sind diese weniger ersichtlich (Graff-Radford and Teruel 2009, Diener 2008, Cohen and Kaube 2004, Pfaffenrath et al. 1986).

Das Auftreten von C-KS Attacken und die Verbindung zum Schlaf stehen in einem noch nicht geklärten Zusammenhang. Die häufigste Form schlafbezogener Atmungsstörungen ist das so genannte obstruktive Schlafapnoe (OSA) Syndrom, welches bei etwa 1–5% der Normalbevölkerung mittleren Alters vorhanden ist. OSA ist gekennzeichnet von Symptomen mit wiederkehrenden Apnoen und Hypopnoen, verbunden mit Tagesmüdigkeit (Punjabi 2008, Young et al. 2002). Eine Untersuchung schlafbezogener Atemstörungen bei 25 Patienten mit C-KS (23 episodisch, 2 chronisch) fand bei 80% der Patienten ein OSA (Chervin et al. 2000).

Nicht untersucht ist bislang der Zusammenhang zwischen nächtlicher Atmungsstörung und chronischem C-KS, obwohl neben den individuellen Risikofaktoren eines Schlafapnoe-Syndroms (SAS) wie Herz-Kreislauferkrankungen, OSA möglicherweise ein zusätzliches Risiko für eine

Chronifizierung von Kopfschmerzen bedeutet (Rains 2008). Nicht bekannt ist im Weiteren, ob die Behandlung eines SAS zu einer Abnahme der Cluster-Kopfschmerz Attacken führt. Einige Befunde weisen jedoch auf einen therapeutisch relevanten Zusammenhang zwischen C-KS und SAS hin. Zum einen ist bekannt, dass C-KS-Attacken selbst durch geringfügige Abnahme des Sauerstoffgehalts im Blut, z. B. beim Aufenthalt in großer Höhe oder bei Flugreisen ausgelöst werden können (Kudrow 1994). Zum anderen kann mit Hemmstoffen der Zellatmung wie z. B. Nitroglyzerin innerhalb von 10 – 15 Minuten eine C-KS-Attacke provoziert werden. Zudem wirkt das Inhalieren von Sauerstoff in der akuten Attacke bei etwa 60% der Fälle (May et al. 2006).

Positive Effekte der Behandlung eines komorbiden SAS auf die Häufigkeit und Schwere von C-KS wurden in Fallberichten beschrieben (Mitsikostas et al. 2008, Nath Zallek and Chervin 2000) bislang sind jedoch keine systematischen prospektiven Studien zu dieser Fragestellung veröffentlicht.

2 Theoretischer Hintergrund und Klinisches Bild

2.1 Theoretischer Hintergrund Cluster-Kopfschmerz

Cluster-Kopfschmerz ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung und zählt zu der Klasse der trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAC, trigeminal-autonomic cephalalgia). Das Wort *Cluster* stammt aus dem Englischen cluster = Haufen und weist im Namen darauf hin, dass Kopfschmerzsymptome gehäuft auftreten. Die Cluster-Attacken treten in Perioden von mehreren Wochen oder sogar Jahren auf, in denen sich die Cluster wiederkehrend wiederholen. *Primär* in der Bezeichnung der Kopfschmerzerkrankung bedeutet hier „ursprünglich“ bzw. „ursächlich“ verantwortlich für die Symptomausprägung, nicht durch andere (sekundäre) Krankheitssymptome, z.B. Tumore, Infarkte oder Läsionen ausgelöst, wobei die Ursache für die Entstehung von Cluster-Kopfschmerz nicht bekannt ist. Die Bezeichnung *trigemino-autonom* deutet auf eine Schmerzleitung durch den Trigeminierv als dem einzigen schmerz übertragenden Hirnnerven hin.

Nur wenige intrakranielle Strukturen sind in der Lage, nozizeptive Impulse zu generieren. Hierzu zählen die zerebralen Arterien, Pia und Dura mater sowie deren Blutgefäße, welche fast ausschließlich durch den Nervus trigeminus innerviert werden (Diener et al. 2003). Die Schmerzleitung erfolgt vom Trigeminierv zum Hirnstamm und von da aus zum Thalamus und zur Hirnrinde. Eine neurogen vermittelte Entzündung der Gefäße beeinflusst sowohl den Blutfluss als auch nozizeptive Afferenzen, was den Begriff *trigemino-vaskulär* als weiteren Namenszusatz in der Bezeichnung des Cluster-Kopfschmerzes geprägt hat.

2.2 Klinisches Bild Cluster-Kopfschmerz

Cluster-Kopfschmerz zeigt sich als ein plötzlich auftretender, schwerer Kopfschmerz mit vernichtenden Schmerzen, die ohne vorherige Ankündigung innerhalb weniger Minuten in einer heftigen Attacke auftreten und unbehandelt 15-180 Minuten andauern können. Klassischerweise sind die Schmerzen frontoorbital lokalisiert - „around and behind the orbit“ (Halker et al. 2010) - und strahlen gelegentlich zur Stirn, Kiefer, Rachen, Ohr, Nacken oder Schulter aus. Die Kopfschmerzen sind meistens streng einseitig (78%) und innerhalb des individuellen Krankheitsverlaufes nur selten wechselnd zur anderen Gesichtseite (12%) (May 2004). Auch nur in Ausnahmefällen wechselt der Schmerz innerhalb einer Clusterperiode von einer zur anderen Seite. Häufig sind die Kopfschmerzattacken begleitet von autonomen parasymphatischen Symptomen wie Lakrimation (Augentränen), konjunktivale Injektion (Bindehautrötung), Rhinorrhoe (laufende Nase), nasaler Kongestion (verstopfte Nase) und sympathischen Symptomen wie Ptosis (hängendes Augenlid) und Miosis (verengte Pupille), in seltenen Fällen vermehrtes Schwitzen im Bereich von Stirn und Gesicht jeweils an der ipsilateralen Schmerzseite des Gesichtes (Gaul et al. 2011, Goadsby and Lipton 1997). Während der Attacken sind die meisten Patienten unruhig oder agitiert. Differenzialdiagnostisch unterscheiden sich Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen von Migränapatienten durch einen ausgeprägten Bewegungsdrang (pacing around), vermehrte Unruhe mit der Tendenz zu Selbstverletzungen (Loder 2005).

Die Mehrheit der Patienten (80–90%) leidet an einem episodischen Cluster-Kopfschmerz, definiert als aktive Episoden (wenn Kopfschmerzanfälle auftreten) von mehr als einer Woche Dauer – meist jedoch 4-12 Wochen, die von attackenfreien Episoden von mindestens 4 Wochen unterbrochen sind. Attacken können in dieser Zeit täglich auftreten. Es folgen zwischen den Perioden Remissionsphasen bis zu 12 Monaten, in denen die Patienten vollkommen symptomfrei sind (International Headache Society Kriterien (Allais et al. 2011, ICHD-II 2004), s. unten).

Die klare Periodizität und Vorhersagbarkeit verliert sich häufig mit den Jahren und die episodische Form geht zunehmend in eine chronische Form über mit Clusterperioden über das ganze Jahr hinweg verteilt. Exazerbationen verlängern sich und die Remissionsphasen verkürzen sich oder es treten vermehrt Clusterattacken auf als gewohnt. An einem chronischen Cluster-Kopfschmerz, bei dem entweder keine Remissionen auftreten oder bei denen die Remissionen kürzer als vier Wochen sind, leiden 10–20% der Patienten (Diener 2008, Dodick et al. 2000). Ein chronischer Cluster-Kopfschmerz zeichnet sich dadurch aus, dass die Symptome seit mindestens einem Jahr bestehen mit nahezu täglichen oder 1-8 Attacken pro Tag und einer Remissionsphase kürzer als vier Wochen

(ICHD-II 2004, s. unten). Triggerfaktoren wie Alkohol, Nitroglycerin, Histamin oder Anspannung durch Stress sind sichere Auslöser für Attacken.

Bei den meisten Patienten besteht eine auffällige zirkadiane und annuale Periodizität, die sich darin zeigt, dass die aktiven Perioden saisonal gebunden entweder im Frühjahr oder im Herbst mit klarer Regelmäßigkeit und Vorhersagbarkeit auftreten. Wie eine Studie von *Kudrow et al.* (1980) zeigen konnte, treten Clusterattacken besonders häufig innerhalb der ersten zwei Wochen nach Sommer- oder Wintersonnenwende auf.

In den Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und in den diagnostischen Kriterien der International Headache Society (IHS) ist das Krankheitsbild detailliert beschrieben (Diener 2008):

Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Nach den Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) zählen zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzen

- der episodische und chronische Cluster-Kopfschmerz (C-KS)
- die episodische und chronische paroxysmale Hemikranie (CPH)
- das SUNCT-Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing).

Wichtige Unterscheidungsmerkmale der trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen sind die Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität der Schmerzattacken. Autonome Begleitsymptome treten mehr oder weniger stark ausgeprägt auf.

2.2.1 Diagnostische Kriterien nach International Headache Society

(Allais et al. 2011, ICHD-II 2004):

In der internationalen Nomenklatur findet sich Cluster-Kopfschmerz in der IHS Klassifikation mit der Notation IHS 3.1 und in der ICD-10 Klassifikation mit G44.0 wieder. Folgende Kriterien sind mindestens erfüllt:

Wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien 2-4 erfüllen

1. Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten dauern. (Während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes des Cluster-Kopfschmerzes können die Attacken weniger schwer sein und/oder kürzer oder länger andauern.)
2. Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika auf:
 - ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation

- ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
 - ipsilaterales Lidödem
 - ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes
 - ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis
 - körperliche Unruhe oder Agitiertheit
3. Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden 2. Tag und 8 Attacken pro Tag. (Während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes des Cluster-Kopfschmerzes können die Attacken seltener auftreten.)
 4. Die Kopfschmerzattacken sind nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen.

In der aktuellen revidierten Form der Diagnosekriterien (2004) wurde das Kriterium der motorischen Unruhe hinzugefügt, („pacing around“), im Gegensatz zum Ruhebedürfnis bei Migräneattacken (Torelli and Manzoni 2005, Russell 2004, Torelli and Manzoni 2003, Bahra et al. 2002). Cluster-Kopfschmerz kann wie die Migräne von Aurasymptomen begleitet sein.

Die diagnostischen Kriterien der IHS und der DMKG berufen sich bei der Differenzierung zwischen episodischem und chronischem Cluster-Kopfschmerz auf das Auftreten und die Dauer der Remissionsperioden, doch klinische Studien haben weitere charakteristische Unterschiede beschrieben:

- Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz beschreiben einen milden, kontinuierlichen Kopfschmerz zwischen den Attacken (Jürgens et al. 2011).
- Die Ausprägung der Schmerzen wird in beiden Formen retro-orbital und temporal beschrieben, doch beim chronischen C-KS berichten Patienten häufiger davon, dass ebenso Kiefer, Zähne im Oberkiefer, Wange, Ohr und Schulter der Schmerzseite betroffen sind (Gaul et al. 2008). Zudem berichten chronische C-KS Patienten häufiger von einem Seitenwechsel der Schmerzsymptome.
- Unterschiede zeigen sich auch in der Ausprägung der autonomen Begleitsymptome: Lakrimation ist das am häufigsten berichtete Begleitsymptom in beiden Erkrankungsformen, Rhinorrhoea tritt jedoch in der chronischen Form seltener auf, während Osmophobie stärker vorherrscht im Vergleich zur episodischen Form.
- Episodiker berichten von länger andauernden Attacken als Chroniker (Favier et al. 2005).
- Schlussendlich finden sich mit Cluster-Kopfschmerz einhergehende psychiatrische Komorbiditäten verstärkt bei Chronikern wie depressive Symptome, Zeichen von Agoraphobie und Suizidtendenzen (Jürgens et al. 2011).

Vor mehr als 70 Jahren trat Cluster-Kopfschmerz zum ersten Mal in den Fokus der Forschung, als *Horton* (1939) bei seinen Versuchen mit Histamin-Injektionen schwerem Cluster-Kopfschmerz ähnliche einseitige Kopfschmerzen auslösen konnte - mit autonomen Begleiterscheinungen - und eine detaillierte Beschreibung der Attacken versuchte (Capobianco and Dodick 2006). *Horton* beschrieb Symptome von Cluster-Kopfschmerz als ein neues Syndrom vaskulärer Kopfschmerzen ähnlich der Migräne mit wiederkehrenden kurzen Schmerzattacken bei gleichzeitiger Temperaturerhöhung des Gesichtes (forehead) an der symptomatischen Seite. Seit 1952 wurde die heute als Cluster-Kopfschmerz bezeichnete Erkrankung erstmals als Histaminkopfschmerz oder als Bing-Horton-Kopfschmerz bekannt (Fanciullacci 2006, Dodick et al. 2000).

Die Ursachen für den Cluster-Kopfschmerz sind noch nicht vollständig aufgeklärt und so wird vermutet, dass neurovaskuläre und trigemino-autonome Mechanismen ursächlich beteiligt sind, die in Kapitel Pathophysiologie ab Seite 17 genauer erläutert werden.

2.3 Epidemiologie

In epidemiologischen Studien zur Kopfschmerzhäufigkeit geben mehr als 50% der erwachsenen Bevölkerung an, generell an Kopfschmerzen zu leiden. Speziell nach Spannungskopfschmerz gefragt, ergibt sich eine Prävalenz von 60%, Migräne wird in 15%, Chronic Headache in 4% und Kopfschmerz durch möglichen Medikamentenmissbrauch in 1-2% der Fälle angegeben. Die Prävalenz von Cluster-Kopfschmerz liegt zwischen 0,2 – 0,3% (Stovner and Andree 2010). In den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie finden sich Angaben zwischen 0,1 und 0,9% (Diener 2008).

Epidemiologische Studien zu Cluster-Kopfschmerz in der Bevölkerung gibt es wenige und diese sind aufgrund von methodischen Unterschieden schwer miteinander vergleichbar (Katsarava et al. 2009, Katsarava et al. 2007). *Katsarava et al.* untersuchten an einer deutschen Population der Stadt Essen die 1-Jahres-Prävalenz von Cluster-Kopfschmerz in der Bevölkerung unter Berücksichtigung der IHS Kriterien und schätzten eine Rate von 119 aus 100.000, mit 95% Konfidenzintervall (CI) von (3, 238). Es wurden 3336 Menschen telefonisch kontaktiert und diagnostisch interviewt. Nach dem diagnostischen Interview erhielten 182 Personen die Diagnose C-KS, nach der folgenden klinischen Vorstellung beim interviewenden Neurologen verblieben noch vier Patienten mit der Diagnose Cluster-Kopfschmerz. Diese Diskrepanz spiegelt eine Schwierigkeit epidemiologischer Studien wider. Die Diagnose C-KS wird oft erst nach jahrelanger erfolgloser Behandlung, gestellt und weil die Attacken auch ohne Behandlung kurz sind, kommt es zudem oft zu dem fälschlichen Eindruck einer Wirksamkeit der Behandlung (Bahra et al. 2002).

Die Kopfschmerzform C-KS ist eher selten, was auch eine Metaanalyse von *Fischera et al.* (2008) bestätigt: die gepoolte Lebenszeit Prävalenz ergibt für Erwachsene jeden Alters und beide Geschlechter 124 Fälle pro 100.000 (0,12%), die 1-Jahres Prävalenz liegt bei 53 pro 100.000. Damit tritt Cluster-Kopfschmerz etwa so häufig auf wie Multiple Sklerose (Gaul et al. 2011). Das Geschlechterverhältnis Männer:Frauen liegt bei 3,5:1 und das Verhältnis episodischer zu chronischer Form bei 90:10 (Goadsby et al. 2008). Die meisten der Patienten sind starke Raucher. Welchen Einfluss und ob Rauchen einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Entstehung von Cluster-Kopfschmerz hat, ist bisher nicht geklärt (Steiner and Martelletti 2007).

2.4 Genetik

Vererbungsfaktoren für Cluster-Kopfschmerz sind bislang nicht bekannt, es wird jedoch eine familiäre Belastung von ca. 2-7% angenommen (Diener 2008).

Studien zeigen, dass Vererbung wahrscheinlich eine Rolle spielt, bei Verwandten 1. Grades ist der Cluster-Kopfschmerz 5-18 x häufiger, bei Verwandten 2. Grades 1-3 x häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung (Leroux and Ducros 2008, Russell 2004, Kudrow and Kudrow 1994). Es sind auch 5 eineiige Zwillingspaare mit Cluster-Kopfschmerz bekannt, bei denen jeweils beide erkrankt sind. Eine schwedische Studie beobachtet 2 eineiige und 9 zweieiige Zwillingspaare, von denen bisher der jeweils andere nach 10–31 Jahren nicht erkrankt ist (Svensson et al. 2003). Man nimmt an, dass es sich in manchen Familien um einen autosomal dominanten Erbgang mit niedriger Penetranz handelt und in anderen Familien um einen autosomal rezessiven Erbgang oder eine multifaktorielle Vererbung.

Ein G1246A Polymorphismus im Gen des Hypokretinrezeptors 2 (HCRT2) scheint das Risiko für Cluster-Kopfschmerzen zu erhöhen. Homozygote Träger der G-Allele haben nach Untersuchungen ein doppelt so hohes Risiko an Cluster-Kopfschmerzen zu erkranken (Schurks 2010, Schürks et al. 2006). Hypokretine, auch Orexine genannt, sind Neuropeptide, die im posterolateralen Hypothalamus gebildet werden, und andere Neurotransmittersysteme steuern, die an einer Vielzahl von physiologischen Prozessen (Schlaf-Wach Verhalten, Atemrhythmus, emotionalen Zuständen, Essverhalten, Sucht) bei Säugetieren beteiligt sind, insbesondere aber bei der zentralen Schmerzverarbeitung (Holland and Goadsby 2009, Stillman and Spears 2008). Eine Abnahme der Orexin-Sekretion steht im Zusammenhang mit der Erschlaffung der Atemmuskulatur der oberen Atemwege im Schlaf. Eine verminderte Neuronenaktivität in diesem Bereich wird als mögliche Ursache von Schlafapnoe Syndrom angesehen (Gestreau et al. 2008). Die Hypokretin/Orexin Neuropeptide werden von Neuronen, die hauptsächlich im posterolateralen Hypothalamus lokalisiert sind, synthetisiert. Der Hypothalamus wird gleichzeitig als die Triggerzone

für C-KS angesehen. Daher wird eine Beteiligung dieses Systems in der Pathophysiologie des C-KS angenommen.

Ein Zusammenhang des HCRTR2 Gens mit C-KS wurde zwar in einer Studie beschrieben (Rainero et al. 2007), die Gruppe von *Baumber et al.* konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen (Baumber et al. 2006) und jüngste Untersuchungen zum Hypocretin-1-Spiegel (=Orexin A) in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) zeigten keine Zusammenhänge mit den klinischen Symptomen von Cluster-Kopfschmerz. Es wurden jedoch höhere Hypocretin-1 Spiegel in der CSF bei Patienten mit chronischem C-KS im Vergleich zu Patienten mit episodischen C-KS festgestellt (Cevoli et al. 2011). Die genetische C-KS Forschung ist noch sehr jung (<10 Jahre) und aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind die Stichproben klein, was die zum Teil widersprüchlichen genetischen Aussagen erklärt (Sjostrand 2009). Multizentrische Studien mit größeren Populationen sind daher in der Zukunft erforderlich.

2.5 Therapie

Die Behandlung von Cluster-Kopfschmerzattacken beruht auf zwei Säulen: 1. schnelle und effektive Behandlung der akuten individuellen Attacke und 2. prophylaktische Therapie zur Verhinderung oder Unterdrückung von Attacken während einer Clusterepisode und in Remission.

2.5.1 Akutbehandlung

Ein Wirkstoff zur akuten Behandlung der Clusterattacke muss folgende Anforderungen erfüllen: er muss schnell wirksam sein, eine schnelle Bioverfügbarkeit aufweisen, die Schmerzen effektiv behandeln und mit geringem Nebenwirkungsspektrum ausgezeichnet sein. Triptane sind Arzneistoffe zur Akutbehandlung der Migräne und des Cluster-Kopfschmerzes, in Verabreichungsformen als Nasenspray oder subkutane Injektion. Ihr Wirkmechanismus beruht auf einer selektiven Stimulierung von Serotonin-Rezeptoren des Subtyps 5-HT_{1B/1D}, z.B. Sumatriptan, ein Serotonin-Rezeptorantagonist (Cohen et al. 2009). Sumatriptan sollte subkutan nicht öfter als 2x/Tag und als Nasenspray nicht öfter als 3x/Tag angewandt werden, um Toleranzentwicklung und Rebound zu vermeiden. Triptane sind kontraindiziert bei Patienten mit kardio-, zerebro- und peripheren vaskulären Erkrankungen.

Eine weitere Behandlung der ersten Wahl ist die Attackenkuppierung durch Inhalieren von 100%igem Sauerstoff mit 8-12l/min. Durchflussmenge. In ca. 60% der Fälle wirkt Sauerstoff zur Attackenbehandlung innerhalb von 15 Minuten (May et al. 2006). Die Behandlung mit Sauerstoff in dieser Dosierung und Inhalationszeit (15 min.) hat keine bekannten Nebenwirkungen, kann mit

anderen Behandlungsmethoden kombiniert und mehrmals am Tage angewandt werden. Die Wirkungsweise von Sauerstoff ist dabei noch weitestgehend ungeklärt.

Akerman und Mitarbeiter glauben (2009) zeigen zu können, dass Sauerstoff durch seine Wirkung auf die parasympathischen Reaktionen Linderung der Cluster-Kopfschmerz Symptome bewirkt. Sie folgern aus ihren Studiendaten, dass Sauerstoff nicht direkt an trigeminal afferenten Fasern wirkt, sondern dass spezifisch parasympathische Projektionen der Gesichtsnerven, die zum Gefäßsystem an der Schädelbasis projizieren, stimuliert werden, wobei es zu einer Inhibition von Neuronen im Trigemino-cervicalen Complex (TCC) kommt, der wiederum für die autonom gesteuerten Veränderungen im Blutfluss verantwortlich ist.

Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diener 2008), nach einer Übersicht von *Leone et al.* (2011):

- (A)** Die parenteral wirkenden 5-HT_{1B/D}-Agonisten Sumatriptan (6 mg s. c.) und Zolmitriptan (5-10 mg nasal) sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit in der akuten Cluster-Kopfschmerzattacke.
- (B)** Die orale Applikation eines Triptans ist nur bei langen Attacken sinnvoll.
- (A)** Die Inhalation von 100% Sauerstoff über Gesichtsmaske (7-15 l/min über 15-20 min) ist bei 60-70% der Clusterpatienten wirksam.
- (B)** Eine nützliche Ergänzung zusätzlich zu anderen abortiven Therapien ist intranasales Lidocain (Goadsby and Cohen 2008).

2.5.2 Kurzzeitprävention

(A) Patienten mit kurzen aktiven Episoden oder Patienten, bei denen man schnell die Frequenz der Attacken unter Kontrolle bringen möchte, werden v. a. von einer Kurzzeitprävention profitieren. Die am schnellsten wirkenden Substanzen zur Kurzzeitprävention sind Kortikosteroide, die als Mittel der ersten Wahl nur kurzfristig (< 4 Wochen) verwendet werden sollten (z. B. Prednison 1 mg/kg KG) und subokzipitale Steroid Injektion (GON, great occipital nerve, (Leroux et al. 2011)) auf der betroffenen Seite, die eingesetzt wird, um Attacken sofort zu stoppen und Schmerzfreiheit zu gewährleisten, bis Medikamente zur Langzeitprävention wirken (Francis et al. 2010, Goadsby and Cohen 2008).

2.5.3 Langzeitprävention

(A) Zur prophylaktischen Langzeitprävention ist sowohl bei episodischem als auch chronischem C-KS Verapamil die Substanz der ersten Wahl (3-6 × 80 mg/d, selten bis 960 mg/d; cave QT-Zeit-Verlängerung).

(B) Lithium (Plasmaspiegel: 0,6-1,2 mmol/l) und Topiramat (100-200 mg/d) sind Mittel der 2. Wahl in der prophylaktischen Behandlung des Cluster-Kopfschmerzes, wobei Patienten mit chronischem C-KS eher ansprechen. Mittel der zweiten Wahl vor allem beim episodischen C-KS ist Methysergid (initial 1 mg/d, dann 8 - 12 mg/d) (Ashkenazi and Schwedt 2011).

2.5.4 *Alternativmedizinische Verfahren*

Im Gegensatz zu anderen primären Kopfschmerzerkrankungen werden bei Cluster-Kopfschmerz nur selten alternativ medizinische Verfahren eingesetzt. Eine Untersuchung von Gaul und Mitarbeitern (Gaul et al. 2011) konnte zeigen, dass 19 % der Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen Erfahrungen in komplementär medizinischen Verfahren (CAM, complementary alternativ medicine) haben. Entspannungsverfahren, Stressbewältigungstechniken und ähnliche Maßnahmen, die eine wichtige Rolle in der Therapie der Migräne und des Kopfschmerzes vom Spannungstyp spielen, könnten den Cluster-Kopfschmerzverlauf eventuell ebenfalls verändern. Der Einsatz alternativer nichtmedikamentöser Therapiemaßnahmen, wie Akupunktur, Neuraltherapie, Biofeedback, Massagen und Manualtherapie wird von der European Headache Federation bei primären Kopfschmerzerkrankungen zusätzlich empfohlen (Steiner and Martelletti 2007).

2.5.5 *Neuromodulationsverfahren*

Bei Patienten mit therapierefraktärem C-KS, die mindestens auf vier Präparate nicht ansprechen, können Neuromodulationsverfahren angewendet werden, die in invasive und nicht-invasive Verfahren unterschieden werden. Invasive Verfahren werden nicht als alternative Behandlungsoption zur medikamentösen Therapie angewendet, sondern sind additive Reserveverfahren für die Behandlung schwer beeinträchtigter therapierefraktärer Patienten (Gaul et al. 2011). Zu den invasiven Verfahren zählen die periphere Nervenstimulation, v.a. des Nervus okzipitalis major (ONS, Okzipitalnervsstimulation), Vagusnervstimulation, zervikale Rückenmarksstimulation (SCS, Spinal Cord Stimulation) und hypothalamische Tiefenhirnstimulation (DBS, Deep Brain Stimulation) (Bussone and Rapoport 2010). Zu den nicht-invasiven Verfahren gehören die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und transkranielle Magnetstimulation (TMS) (May and Jürgens 2011). Es liegen Daten zur DBS bei C-KS vor (Leone et al. 2008), die SCS gilt dagegen als experimentelles Verfahren in der Behandlung von C-KS (Wolter et al. 2011, Wolter et al. 2008).

Der Wirkmechanismus der Neuromodulationsverfahren beruht nicht auf einer Aktivierung der stimulierten Areale, sondern auf einer funktionellen Hemmung, weshalb in neueren Publikationen der Begriff Neuromodulation statt Neurostimulation verwendet wird (Jürgens et al. 2011).

Neuromodulationsverfahren wie DBS weisen durch ihre Wirkung auf die Bedeutung des Hypothalamus als Schmerzgenerator bei C-KS und auf seine Funktion in der Pathophysiologie des C-KS hin, wie in einer Positron Emission Tomographie (PET) Studie von May (2008) nachgewiesen.

2.6 Pathophysiologie

2.6.1 Trigeminales System und Hypothalamus

Drei „Kardinaleigenschaften“ des C-KS sind im Hinblick auf die Pathophysiologie wichtig (nach Goadsby and Cohen 2008):

- die trigeminale Verteilung des Schmerzes,
- die ipsilateralen kranialen autonomen Symptome und
- die auffällige jährliche und tägliche Periodizität.

Es wird vermutet, dass sowohl neurovaskuläre als auch trigemino-autonome Mechanismen ursächlich an der Schmerzentstehung des C-KS beteiligt sind, verbunden mit einem Generator, der vor allem die tages- und jahreszeitliche Bindung steuert.

Die auffällige jährliche und tägliche Periodizität definiert und unterscheidet die trigemino-autonomen Cephalalgien (TACs) voneinander: Cluster Kopfschmerz (C-KS), Paroxysmale Hemikranie und SUNCT-Syndrom (short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing). C-KS-Attacken haben die längste Attackendauer (15-180 min.) bei kurzer Wiederholungsfrequenz (1-8 Attacken/Tag), Paroxysmale Hemikranie hat eine mittlere Attackendauer und –frequenz, das SUNCT-Syndrom hat die kürzeste Attackendauer mit einer Frequenz von bis zu 200 Attacken/Tag. Die Sauerstofftherapie, die bei Clusterpatienten in 60% der Fälle zu einer Attackenkuppierung und Schmerzlinderung führt, wirkt bei Paroxysmaler Hemikranie und SUNCT nicht (ICHD-II 2004).

Auf der Suche nach einer Erklärung für die zirkadiane Rhythmik der Cluster-Kopfschmerzen tritt der Hypothalamus als das oberste Integrationsorgan vegetativer Funktionen in den Fokus. Die Regulation zirkardianer Rhythmen in peripheren Organen wird zentral durch den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des anterioren Hypothalamus, dorsal zum Chiasma opticum gelegen und beidseits lateral des 3. Ventrikels, gesteuert. Zu den Aufgaben des hypothalamischen SCN als Steuerzentrums vegetativer Funktionen gehört die Aufrechterhaltung und Koordination wichtiger Parameter wie Atmung, Kreislauf, Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, Körpertemperatur, Reproduktionsverhalten, Regulierung periodischer Aktivitätsschwankungen von Biorhythmen und Ablaufsteuerungen genetischer Wachstums- und Entwicklungspläne (Behrends 2010, Pape 2005).

Die Funktionen im Hypothalamus sind als komplexe neuroendokrine Rückkopplungsnetze organisiert.

Funktionelle Bildgebungsuntersuchungen konnten mittels PET eine spezifische Aktivierung des posterioren Hypothalamus während Cluster-Kopfschmerzattacken zeigen (May et al. 1998) und eine Vergrößerung im Volumen des posterioren Hypothalamus mittels voxelbasierter Morphometrie bei Cluster-Kopfschmerzpatienten nachweisen (May et al. 1999). In einer weiteren funktionellen neuroimaging Untersuchung an Cluster-Kopfschmerzpatienten konnten ebenfalls schmerzverarbeitende Regionen im ipsilateralen Hypothalamus (Morelli et al. 2009) und anderen, allgemein an Schmerzverarbeitung und –erfassung beteiligten Regionen (Präfrontaler Cortex, Basalganglien, Thalamus, Gyrus Cingulus, Insula und Cerebellum) identifiziert werden (Somborski and Bingel 2010). Die Aktivierung des Hypothalamus ist nicht allein für Cluster-Kopfschmerz spezifisch, da auch bei Migräne ohne Aura der Hypothalamus aktiviert ist, wie PET Studien gezeigt haben (Tfelt-Hansen 2010).

Die genannten funktionellen und strukturellen Bildgebungsstudien weisen auf die Beteiligung des Hypothalamus als einer Struktur hin, die modulatorisch auf nozizeptive und autonome Bahnen wirkt und Sitz der zirkadianen Schrittmacherzellen („pacemaker cells“) ist. So beschreibt das Modell von *May und Leone* (2006) den Hypothalamus als Schmerzgenerator, der das trigemino-vaskuläre System aktiviert. Gemeinsam mit Fasern des Nervus Trigeminus innervieren parasympathische Fasern außerdem die großen zerebralen Blutgefäße: über das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) und über antidrome Freisetzung von Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) und Substanz P des trigeminovaskulären Systems, physiologischerweise zuständig für die Autoregulation des zerebralen Blutflusses. Die Überaktivierung des trigeminovaskulären Systems führt zur Dilatation der großen zerebralen Arterien. Es wird angenommen, dass dadurch perivaskuläre Schmerzrezeptoren aktiviert werden, die orthodrom über Schmerzfasern des Nervus trigeminus weitergeleitet werden (Limmroth et al. 2001).

Die Ursache für die Entstehung der Attacken kann nicht allein in trigeminalen Strukturen, die kraniale Gefäße und interkraniale Schmerz produzierende Strukturen wie Dura mater innervieren, gesucht werden. Heute geht man vom Hypothalamus als einem zentralen Generator der Attacken aus, der einen direkten Einfluss auf die trigeminalen und autonomen Symptome hat. Der weit reichende Einfluss auf physiologische Prozesse, die zirkadiane Faktoren modulieren, ist vermutlich verantwortlich für die uhrwerkartig auftretenden Kopfschmerzattacken (Goadsby and Cohen 2008, Holland and Goadsby 2007). Jüngste Überlegungen von *Leone et al.* (2011) zu Neurostimulationspraktiken der letzten 11 Jahre führen zu der Hypothese, dass hypothalamische Strukturen weniger in der Entstehung von C-KS Attacken als eher beim Beenden der C-KS

Attacken eine Rolle spielen. Neuere Untersuchungen bestätigen die Beteiligung des Orexin- (Hypokretin-) Systems, ein Neuropeptidsystem, das über hypothalamische Kerne (Nucleus posterior hypothalamicus) aktiviert wird und über seine Verbreitung entlang der Hirnstamm-Thalamus-Kortex-Achse an zirkadianen Rhythmen wie Schlaf-/Wachzyklen und der trigemenialen Aktivierung beteiligt ist (Holland and Goadsby 2009, Pape 2005).

Die genannten Untersuchungen führen zu der Überlegung, ob im Hypothalamus eine Relaystation für den Zusammenhang von C-KS und Schlafapnoe liegt.

2.6.2 Zirkadiane Steuerung Schlaf und Atmung

Schlafregulation findet im Hypothalamus statt, die ventrolaterale präoptische Region (VLPA, ventrolateral preoptic area) liegt rostral des Hypothalamus und ist für die Einleitung von Schlaf von besonderer Bedeutung. Die Mehrzahl der VLPA Neurone synthetisieren den inhibitorischen Neurotransmitter GABA (gamma aminobutyric acid) und stehen in reziproker, hemmender Verbindung mit dem Arousalssystem, welches azetylcholinerge, serotinerge, noradrenerge, histaminerge und hypokretinerge Neurone umfasst (Peterfi et al. 2009, Szymusiak et al. 2007). Das Neuropeptid Orexin (Hypokretin) wird im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus synthetisiert und hypokretinerge (orexinerge) Neurone projizieren in weite Teile des Gehirns, wodurch die Wechselbeziehungen zwischen Schlaf-/Wach-Aktivität, Appetit und Atmung gesteuert wird. Jüngste Daten zeigen, dass Orexin- (Hypokretin-) Neurone direkt zu respiratorischen Zentren im Hirnstamm projizieren, wo nach Orexininjektionen an Mäusen die Atmung stimuliert werden kann. Versuche mit Orexing knock-out Mäusen zeigen eine um mehr als 50% verringerte Atmungsaktivierung nach CO₂ Gabe und spontan auftretende Schlafapnoen, (Badami et al. 2010, Williams and Burdakov 2008).

Für die Ursachenerforschung des Cluster-Kopfschmerzes ist es von großer Bedeutung, den Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung, Schlaf und Atmung genauer zu untersuchen. Studien konnten zeigen, dass C-KS Attacken häufig REM-Schlaf getriggert auftreten (Kudrow et al. 1984), wobei dieser Zusammenhang vermehrt bei episodischem C-KS und seltener bei chronischem C-KS nachgewiesen werden konnte (Pfaffenrath et al. 1986). Aktuellere Daten weisen darauf hin, dass die Analyse der Mikrostruktur des NREM/REM-Schlafes ein tieferes Verständnis für die C-KS Pathophysiologie liefern kann (Terzaghi et al. 2010).

Elektrophysiologische Messungen der neuronalen Aktivität des expiratorischen Systems von Katzen konnten zeigen, dass die Atmung im Wachzustand über tonisch exzitatorische Neuronenaktivität der Formatio Reticularis, des aminergen Systems im Hirnstamm, und orexin-freisetzender Neurone des Hypothalamus gesteuert wird. Im NREM-Schlaf vermindert sich der exzitatorische Input, während im REM-Schlaf ein Muster aus tonisch-exzitatorischem Input mit

phasisch inhibitorischer Aktivität entsteht, was zu den typischen im REM Schlaf beobachtbaren Atemunregelmäßigkeiten führt, verbunden mit Hypotonie der oberen Atemwegsmuskulatur. Diese Atemunregelmäßigkeiten im REM Schlaf sind verstärkt unter Hypoxämie und Hyperkapnie (Dempsey et al. 2010, Orem et al. 2005).

Zu der Frage hypothalamischer Beteiligung an Cluster-Kopfschmerz Attacken weisen endokrinologische Untersuchungen eine Verminderung der Melatoninsekretion bei C-KS Patienten nach, was die periphere Schmerzwahrnehmung beeinflusst. Melatonin stärkt die inhibitorische Aktivität des GABAergen Systems, die bei niedrigem Melatoninspiegel die Schmerzschwelle erniedrigt (Bruera et al. 2008, Dodick et al. 2003).

2.6.3 Cluster-Kopfschmerz und Schlafapnoe

Fest steht, dass es Verbindungen zwischen primären Kopfschmerzerkrankungen und Schlaf gibt (Cohen and Kaube 2004). Schlafprobleme sind häufig mit Kopfschmerzen assoziiert, ebenso bewirkt die Zunahme von Schlafstörungen eine Erhöhung der Kopfschmerzintensität. Bei den primären Kopfschmerzerkrankungen wie Migräne und Cluster-Kopfschmerz treten Attacken mehrfach gehäuft im Laufe eines Tages, vornehmlich sogar in der Nacht, häufig durch Schlaf getriggert auf (Alberti 2006). *Paiva et al.* (1997) fanden in ihren Studien, dass bei 55% der untersuchten Patienten mit schlafassoziiertem Kopfschmerz gleichzeitig eine spezifische Schlafstörung vorlag, z.B. ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSA). Nach erfolgreicher OSA-Behandlung verschwanden die Kopfschmerzen, was Hinweise auf eine Verbindung zwischen OSA und Kopfschmerzen gibt. Die Behandlung der Schlafstörung kann daher zur Besserung der Kopfschmerzen führen (Rains and Poceta 2006). Neben den individuellen Risikofaktoren eines Schlafapnoe-Syndroms wie Herz-Kreislauferkrankungen, bedeutet OSA ein zusätzliches Risiko für eine Chronifizierung von Kopfschmerzen (Rains 2008). Die so genannte obstruktive Schlafapnoe ist bei etwa 2–4% der Normalbevölkerung zu finden (Young et al. 1993). Prävalenzschätzungen aus Studien mit einer Zufallsstichprobe aus der Normalbevölkerung geben für ein mildes OSA mit $AHI \geq 5$ eine Wahrscheinlichkeit von 3-28% und für eine mäßig ausgeprägte OSA mit $AHI \geq 15$ von 1-15% an (Young et al. 2002).

Kennzeichen einer Schlafapnoe sind repetitive Hypoxämie- und Hyperkapniephasen, die sympathische Aktivierung, Änderungen der kardiovaskulären Variabilität, die Aktivierung von vasoaktiven Substanzen und Entzündungsprozessen, der oxidative Stress, die endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz, die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und die mit den obstruktiven Atmungsstörungen einhergehenden vermehrten Atemanstrengungen, die eine vermehrte Anzahl von Arousals (Weckreaktionen) zur Folge haben. (Dempsey et al. 2010, S3-

Leitlinie 2009, Duchna 2006). Vermehrte sympathische Aktivierungen stimulieren periphere Chemorezeptoren, die eine Vasokonstriktion bewirken, sowie rezidivierende Hypoxien als Folge der OSA die Hypothalamus-Hypophysenfunktion beeinträchtigen (Bitter et al. 2011, Fletcher 2000).

Die Verbindung von Cluster-Kopfschmerz und Schlaf wird von Patienten bestätigt, die vor allem von nächtlich auftretenden Attacken berichten. Eine Untersuchung schlafbezogener Atemstörungen bei Cluster-Kopfschmerz Patienten belegte bei 80% der Patienten ein OSA (Chervin et al. 2000). In ihrer Fallstudie zu Cluster-Kopfschmerz und Schlafapnoe-Syndrom beschreiben *Buckle et al.* (1993) die erfolgreiche Behandlung eines chronischen Cluster-Kopfschmerzpatienten mit CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) bzw. BiPAP (Bi=zwei, PAP=positive airway pressure). Nach polysomnographisch diagnostiziertem OSA mit Sauerstoffentsättigungen, die während einer REM-Schlafperiode und vor der Attacke auftraten, konnten mittels Behandlung sowohl die Apnoen als auch die Kopfschmerzattacken behoben werden. Eine kontrollierte Studie von *Kudrow et al.* (1984) hat unter Episodikern bei 60% der Patienten ein OSA festgestellt. Bei 57% der polysomnographisch untersuchten Attacken gingen Sauerstoffentsättigungen voraus und ebenso viele waren REM-assoziiert. Eine weitere Studie an 37 Patienten mit episodischen Cluster-Kopfschmerzen ergab, dass diese Patienten etwa 8,4mal häufiger von einem SAS betroffen waren als die Kontrollgruppe (Nobre et al. 2005). Positive Effekte einer SAS-Therapie auf die Häufigkeit und Schwere von C-KS wurden in weiteren Fallberichten beschrieben (Ranieri et al. 2009, Nath Zallek and Chervin 2000). Nur zwei von sechs C-KS Patienten, behandelt mit CPAP, erfahren eine Reduktion der Attacken nach Behandlung (Mitsikostas et al. 2008). Bislang sind jedoch keine systematischen prospektiven Studien zu dieser Fragestellung bei chronischem C-KS veröffentlicht.

Zusammenfassend bestätigen die o.g. Untersuchungen zu Cluster-Kopfschmerz, Schlaf und Atemregulation die aktuell bestehende Hypothese, dass Cluster-Kopfschmerz und Schlafstörungen gemeinsame zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen haben, eher als dass sie sich gegenseitig direkt beeinflussen. Genauer betrachtet weisen Untersuchungen zur Funktion und Morphologie des Hypothalamus bei Kopfschmerz- und Schlafstörungen auf gemeinsame, parallel generierte Prozesse in unterschiedlichen Arealen im Hypothalamus hin, die die trigeminale Schmerzwahrnehmung, bzw. Schlafinduktion steuern (Evers 2011, Graff-Radford and Teruel 2009, Williams and Burdakov 2008). Weitere wichtige Erkenntnisse verbinden die Funktion von Orexin für die Atmung und Melatonin bei Schlafinduktion und trigeminaler Schmerzwahrnehmung.

3 Hypothese und Fragestellung

Die Studie wurde als prospektive Beobachtungsstudie konzipiert mit dem Ziel, die Häufigkeit eines Schlafapnoe Syndroms (SAS) bei chronischen Cluster-Kopfschmerzpatienten (C-KS Patienten) zu prüfen unter der Annahme, dass nächtliche Sauerstoffentsättigungen zumindest bei einem Teil der Patienten mit SAS Clusterattacken triggern. Hierzu sollte bei C-KS Patienten mit SAS die Auswirkung einer CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) Therapie auf die Attackenfrequenz untersucht werden.

Ausgangslage für die aktuelle Studienplanung waren einerseits die bereits beschriebenen Befunde aus der Literatur, die auf einen therapeutisch relevanten Zusammenhang zwischen C-KS und SAS hinweisen (siehe auch Kapitel Pathophysiologie, ab Seite 17) andererseits Beobachtungen und Berichte von C-KS Patienten, die, zusätzlich zu den meist nächtlich auftretenden Attacken, von Schlafstörungen, verbunden mit Schnarchen und Atemaussetzern, unerholtem Erwachen am Morgen und Erschöpfung am Tage, berichteten.

Zwei Haupthypothesen liegen der Studienplanung zugrunde:

- Wie häufig sind Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz von Schlafapnoe Syndrom betroffen?
- Welche Auswirkungen hat eine CPAP Therapie auf die Attackenfrequenz bei chronischen Cluster-Kopfschmerz Patienten mit Schlafapnoe Syndrom?

Weitere Nebenhypothesen werden untersucht:

- Unterscheiden sich Patienten mit und ohne SAS hinsichtlich Schmerzintensität und Auftreten der Attacken tags oder nachts?
- Unterscheiden sich Patienten mit und ohne SAS hinsichtlich ihres körperlichen Allgemeinzustands?
- Unterscheiden sich Patienten mit und ohne SAS hinsichtlich ihres psychischen Allgemeinzustands?

4 Methoden

4.1 Studiendesign

Die Studie wurde im Interdisziplinären Schmerzzentrum der Universitätsklinik Freiburg durchgeführt. Folgendes Studiendesign lag der Studie zugrunde:

Tabelle 1: Studiendesign

	T0 Screening	T1 Einschluss	T2 Berlin-FB	T3 Poly- graphie	T4 Polysomno- graphie	T5 nach 4 Wochen	T6 nach 8 Wochen
Einverständniserklärung	X						
Diagnoseinterview	X						
Ein-Ausschlusskriterien	X						
Kopfschmerztagebuch		X			X	X	X
Berlin-Fragebogen-SAS- Screening Interview			X				
Beck Depressions Inventar (BDI-II)		X				X	
Epworth Sleepiness Scale (ESS)		X				X	
Schlaf Skala Medical- Outcome Study (MOS-SS)		X				X	
Fragebogen Allg. Gesund- heitszustand (SF-36)		X				X	
Symptom Checkliste (SCL-90-R)		X				X	
Fragenbogen zur Schmerzveränderung (NRS)		X				X	
Dokumentation zusätzlicher Medikation	X		X	X	X	X	X
Bemerkungen (zusätzliche Erkrankung u.a.)	X		X	X	X	X	X
Continuous positive airway pressure (CPAP)					X	X	X

Legende:

- T0: Screening, Studieneinschluss
- T1: Zusendung des Kopfschmerztagebuches und der Fragebögen, telefonische Nachfrage, ob alles verständlich ist
- T2: Nach Erhalt der Fragebögen und Kopfschmerztagebuch über 14 Tage Telefonscreening SAS (Berlin Fragebogen)
- T3: Polygraphie Screening SAS
- T4: Polysomnographie und Beginn der CPAP Behandlung
- T5: Evaluation nach 4 Wochen CPAP Behandlung (28 ± 4 Tage nach T4)
- T6: Evaluation nach 8 Wochen CPAP Behandlung (56 ± 4 Tage nach T4)

Alle Kontakte waren telefonische Kontakte.

4.2 Patientenrekrutierung

In der Studienplanung wurde berücksichtigt, dass die Erkrankung mit einer Prävalenz von 0,1-0,9 % (Sjaastad and Bakketeig 2003) im Vergleich zu anderen primären Kopfschmerzerkrankungen selten ist, daher wurde die Patientenrekrutierung von Beginn an breit angelegt, d.h. auf das ganze Bundesgebiet und das deutschsprachige Ausland ausgedehnt.

Chronische Cluster-Kopfschmerzpatienten wurden in Deutschland sowohl in der Cluster-Kopfschmerzambulanz des Interdisziplinären Schmerzzentrums Freiburg (Prof. Kaube) als auch in den Schmerzzentralen des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums, Essen (Dr. Gaul) und am Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg (Prof. May) angesprochen und zur Studienteilnahme gewonnen. Bundesweit erfolgte die Rekrutierung einerseits mit Hilfe der Cluster-Kopfschmerz Selbsthilfegruppen (Cluster-selbsthilfegruppe, CSG) durch Anzeigen in der Mitgliederzeitung, andererseits wurde über die Internetseite CK-Wissen (Internetseite, <http://www.ck-wissen.de/ckwiki/index.php?title=Hauptseite>) die Studieninformation und die Aufforderung zur Teilnahme an der Studie veröffentlicht. Im deutschsprachigen Ausland beteiligten sich an der Rekrutierung in der Schweiz die Neurologische Klinik am Universitätsspital in Zürich (Dr. Gantenbein) und in Österreich das Konventhospital Barmherzige Brüder in Linz (Prof. Lampl).

4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die prospektive Untersuchung der Attackenverläufe wurden ausschließlich chronische C-KS Patienten nach diagnostischen Kriterien der International Headache Society, IHS (ICHD-II 2004), eingeschlossen, um saisonale Änderungen der Attackenhäufigkeit, wie sie beim episodischen C-KS auftreten, die die Studienergebnisse durch Spontanremissionen fälschlicherweise beeinflussen könnten, zu minimieren. Die Diagnose wurde anhand eines telefonischen Interviews und anhand

eines Selbstanamnesefragebogens zur Diagnose (s. Anhang, Seite 89) verifiziert. Diagnosefragen im Telefoninterview waren angelehnt an die Fragebogenergebnisse von *Torelli und Mitarbeitern* (2005) zur „Evaluierung eines Fragebogens zur Differenzierung von Kopfschmerzerkrankungen“, der die Patienten im Telefoninterview nach ihrer Symptomausprägung und -stärke befragte. Wichtigste Hauptkriterien zur Verifizierung der Diagnose Chronischer Cluster-Kopfschmerz waren

- das stark einseitige Auftreten der Schmerzen,
- frontoorbital lokalisiert,
- mit täglichen bis fast täglichen Attacken
- bei einer Dauer von 10 bis 30 Minuten und
- der Bewegungsdrang unter den Attacken,
- das Ansprechen auf Verapamil oder Sauerstoff zur Akutbehandlung der Attacken.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten erfüllt sein:

4.2.1.1 Einschlusskriterien

- Chronischer Cluster-Kopfschmerz IHS 3.1 > 1 Jahr, nach IHS-Klassifikationskriterien (ICHD-II 2004)
- Alter 18 – 80 Jahre
- Patienten, die die Einverständniserklärung gelesen, verstanden und unterschrieben haben

4.2.1.2 Ausschlusskriterien

- Episodischer Cluster-Kopfschmerz
- Andere primäre Kopfschmerzerkrankungen
- Schwere neurologische, internistische oder psychiatrische Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer)
- Patienten, die voraussichtlich die Kopfschmerztagebücher und Fragebögen nicht zum vereinbarten Zeitpunkt ausfüllen können
- Änderung der prophylaktischen Medikation während der Datenerhebung in der Studie

4.3 Ethik und Datenschutz

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Universitätsklinik Freiburg vorgelegt. Ein positives Ethikvotum liegt vor (Nummer: 8/09). Die Patienten wurden vor Beginn sowohl schriftlich als auch mündlich (telefonisch) ausführlich über Inhalt und Ablauf der Studie informiert und stimmten mit ihrer Unterschrift unter die Einverständniserklärung dem Studienablauf zu.

Datenschutzbestimmungen wurden strikt befolgt. Alle Unterlagen mit personenbezogenen Daten sind in einem Quellordner getrennt von den erhobenen Daten aufbewahrt. Die Patienten können durch Codes, die aus dem Studienkürzel, den Initialen und einer fortlaufende Studiennummer bestehen, identifiziert werden. Zugang zu den Daten und Unterlagen haben nur an der Durchführung der Studie beteiligten Mitarbeiter.

Die Studiendurchführung wurde durch eine Spende in Höhe von € 10.000,- der Firma Respironics Inc., USA, unterstützt.

4.4 Studienablauf

Studienbeginn war im Mai 2009, Rekrutierungsende im Mai 2011 mit anschließender Datenauswertung. Der Studienablauf in Abbildung 1: Study flow chart zeigt im Organigramm die geplanten Patiententermine mit den Studiendaten, die zum jeweiligen Termin erhoben wurden.

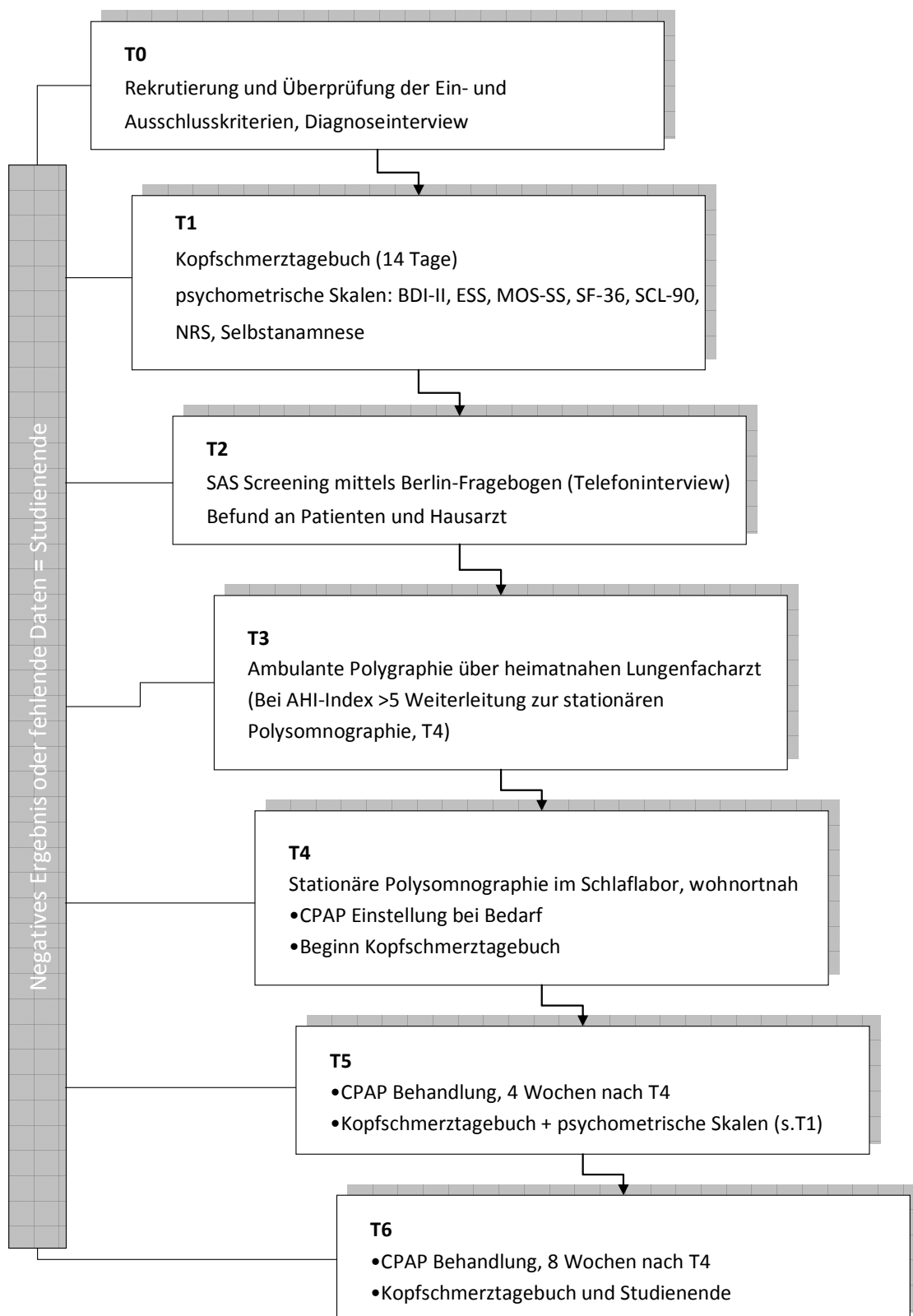


Abbildung 1: Study flow chart

Patienten, die ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erteilt hatten, wurden telefonisch kontaktiert und erhielten ein ausführliches Interview, in dem Diagnose und Ein-/Ausschlusskriterien geprüft wurden (Zeitpunkt T0, Screening).

Anschließend erhielten die Patienten per Post ein Kopfschmerztagebuch, um in gewohnten häuslichen Bedingungen, bei üblicher Prophylaxe-Medikation und gewohnter Akutbehandlung Attackenhäufigkeit, –intensität und Dauer der Attacken kontinuierlich über einen Zeitraum von 14 Tagen zu dokumentieren (Zeitpunkt T1, Baseline). Diese Daten galten als Basisdatensatz für die Folgeauswertungen. Zusätzlich zum Kopfschmerztagebuch erhielten die Patienten per Post mit frankiertem Rückumschlag ein Fragebogenpaket mit den Skalen: BDI-II, ESS, MOS-SS, SF-36, SCL-90, NRS, Selbstanamnese Fragebogen. Eine Beschreibung des Kopfschmerztagebuches und der Skalen findet sich im Folgekapitel Fragebögen und Tagebuch. Vollständige Beispielexemplare sind im Anhang ab Seite 86 hinterlegt.

Nach Eingang der vollständigen Daten wurde im Rahmen eines Telefoninterviews der Berlin-Fragebogen zur Abklärung eines Verdachts auf Schlafapnoe Syndrom erhoben (Zeitpunkt T2, Berlin-Fragebogen). Der Befund wurde den Patienten zur Weiterleitung an den Hausarzt schriftlich mitgeteilt. (Berlin-Fragebogen Beschreibung s. Kapitel Fragebögen und Tagebuch, Seite 34). Für Patienten mit negativem Ergebnis im Berlin-Fragebogen, d.h. ohne Verdacht auf SAS, war zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet.

Bei Verdacht auf SAS wurde für diese Patienten eine nach „S3 Richtlinien für nichterholsamen Schlaf“ (S3-Leitlinie 2009) vorgeschriebene weitere polygraphische Abklärung durch den Hausarzt und niedergelassenen Lungenfacharzt empfohlen (Zeitpunkt T3, ambulante Polygraphie).

Patienten mit positivem polygraphischem Befund (weiterhin Verdacht auf SAS) wurde eine stationäre polysomnographische SAS Abklärung in einem wohnortnahen Schlaflabor empfohlen. (Zeitpunkt T4, stationäre Polysomnographie). Patienten mit der polysomnographischen Diagnose eines SAS wurden anschließend mit CPAP behandelt. Im Rahmen der Datenerhebung sollten unter CPAP-Therapie die Attackenverläufe täglich im Kopfschmerztagebuch über acht Wochen dokumentiert werden.

Während des gesamten Studienverlaufs wurden die Patienten telefonisch von Mitarbeiterinnen der Studiengruppe (I. Fandrey, A. Kiemen) betreut um die Studienakzeptanz zu erhöhen und um bei eventuell auftretenden Fragen und Problemen Hilfestellung geben zu können.

4.5 Fragebögen und Tagebuch

Nach Screening eingeschlossene Patienten erhielten folgende Fragebögen zum Baselinetermin und nach acht wöchiger CPAP Behandlung:

- Kopfschmerztagebuch (KS-TB)
- Beck Depressions Inventar (BDI-II)
- Epworth Sleepiness Scale (ESS)
- Schlafskala der Medical Outcome Study (MOS-SS)
- Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)
- Symptom-Checkliste (SCL-90-R)
- Fragebogen zur Schmerzveränderung (NRS)
- Selbstanamnesefragebogen (Fragebogen zur Selbstauskunft s. Anhang, Seite 89)
- Berlin-Fragebogen (Berlin-FB), Telefoninterview (s. Anhang, Seite 84)

4.5.1 Kopfschmerztagebuch (KS-TB)

Die eingeschlossenen Patienten wurden gebeten, zu Beginn der Studie (Baseline) über 14 Tage und, diejenigen, bei denen ein SAS festgestellt wurde, unter CPAP-Behandlung über 56 Tage ein Kopfschmerztagebuch zu führen. Im Kopfschmerztagebuch wurden folgende Angaben notiert: Zeitpunkt und Anzahl der Attacken, Intensität und Dauer der Attacken (s. Anhang, Seite 86). Die Attackenfrequenz wurde berechnet und gibt die Anzahl der Attacken pro 24 Stunden an, Attackenintensität gibt die maximale Schmerzstärke der aktuellen Attacke zwischen 0 und 10 auf der numerischen Ratingskala an (0: keine Schmerzen, 10: maximale Schmerzstärke). Die Schmerzdauer wird in Minuten von Beginn der Attacke ab Schmerzstärke „2“ bis Schmerzfreiheit angegeben, zusammen mit Uhrzeit bei Beginn der Attacke. Die Patienten wurden gebeten, auch die Maßnahmen zur Akutbehandlung der C-KS Attacke zu dokumentieren (z.B. Sauerstoffgabe, medikamentöse Behandlung). Das Kopfschmerztagebuch ist im Anhang, Seite 86 zu finden.

Aus den Angaben zu Schmerzstärke, Attackendauer und -häufigkeit wurde zusätzlich ein Kopfschmerz-Index (KS-I = Summenprodukt aus Schmerzstärke, -dauer und -frequenz je Tag) errechnet, der es ermöglicht, die tägliche Schmerzbelastung (pain load) der Patienten untereinander zu vergleichen (Kaupe et al., unveröffentlicht). Der KS-I wurde in Anlehnung an den Headache Index (HI) von (Nilsson Remahl et al. 2002) errechnet um ein direktes Maß für Veränderungen der Schmerzintensität unter Therapie zu erhalten. Dieser Parameter wurde bislang noch nicht in klinischen Studien validiert.

4.5.2 Beck Depressionsinventar-II (BDI-II)

Der Fragebogen BDI-II ist ein anerkanntes und international gebräuchliches Verfahren zur Beurteilung der Schwere depressiver Symptomatik als Selbstbeurteilungsinstrument, in Anlehnung an die Diagnosekriterien des DSM IV. Der BDI wurde von A. Beck entwickelt und wird bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen verwendet (Hautzinger et al. 1994, Hautzinger 1991). Der BDI-II dient als Indikator für das Vorhandensein und die Schwere depressiver Symptome, jedoch nicht als Verfahren zur Erstellung einer klinischen Diagnose.

Zu 21 Symptomen der Depression werden jeweils vier Aussagen vorgegeben, von denen diejenige auszuwählen ist, die am besten auf der Skala von 0-3 beschreibt, wie sich die Person in den vergangenen beiden Wochen gefühlt hat. Das Ausfüllen des Fragebogens benötigt ca. 5 – 10 min.

Ein Überblick über die Items ist im Anhang, Seite 95, zu finden.

Durch Aufaddieren der markierten Aussagen errechnet sich ein Gesamtsummenwert zwischen 0 und 63. Ein Wert von 18 Punkten und darüber wird als klinisch signifikant angesehen (Stieglitz 2008). Eine Interpretation der Summenwerte wird folgendermaßen eingeschätzt: 0-13 = keine oder minimale depressive Symptomatik, 14-19 = milde, 20-28 = moderate, 29-63 = schwere depressive Symptomatik (Kuhner et al. 2007).

Die Reliabilität des BDI-II (Cronbachs α) liegt je nach Stichprobe zwischen 0,89 und 0,93. Für die Gesunden liegen die Reliabilitäten bei 0,80 bzw. 0,82 (Herzberg and Goldschmidt 2008).

4.5.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die ESS ist eine international gebräuchliche Skala zur globalen numerischen Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit (Miletin and Hanly 2003, Johns 1991). Der Fragebogen ist in der klinischen Forschung weit verbreitet, z.B. als Screeninginstrument bei Schlafstörungen, speziell bei Hypersomnien. Die ESS ist geeignet zur Verlaufs- bzw. Erfolgsmessung (z.B. bei CPAP-Patienten).

Retrospektiv erfragt die ESS die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken bzw. Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen („ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit“). Die subjektive Einschätzung erfolgt durch die Patienten auf einer vierstufigen Skala (0 = würde niemals einnicken; 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken). Das Ausfüllen benötigt 1-2 min. Zur Auswertung wird ein Summenscore (0-24) aus den acht Items gebildet. Der Normbereich für gesunde Probanden liegt zwischen $5,9 \pm 2,2$ (Bloch et al. 1999) bzw. $7,4 \pm 3,9$ (Miletin and Hanly 2003). Der Fragebogen ist im Anhang, Seite 88 zu finden.

Interne Konsistenz (Cronbachs α): Gesunde Kontrollen $\alpha = .73$, Obstruktive Schlafapnoe (OSAS): $\alpha = .88$; Retest Reliabilität $\alpha = .92$ (Martinez et al. 2010).

4.5.4 *Schlafskala der Medical Outcome Study (MOS-SS)*

Die MOS-Schlafskala ist ebenfalls ein international gebräuchlicher validierter Fragebogen zur Erfassung von Schlafstörungen und beinhaltet Angaben zu Selbsteinschätzungen des Schlafes der letzten vier Wochen. Der Fragebogen benötigt insgesamt 2-3 min. zum Ausfüllen.

Die MOS-SS besteht aus 12 Fragen (Items), die zu sechs gemittelten Subskalen zusammengefasst werden (Hays et al. 2005, Stewart A. L. 1992, Stewart and Ware 1992). Aus 9 der 12 Items wird ein allgemeiner Schlafproblemindex ermittelt. Die Items werden auf einer Skala von 0-100 geratet, wobei höhere Scores mehr Belastung bedeuten (Spritzer 2003). Der Fragebogen ist im Anhang, Seite 93 zu finden.

Die internen Konsistenzen (Cronbachs α) liegen zwischen .064 und .087 (Schlafstörungen α = .84, Schlafangemessenheit α = .83, Tagesschläfrigkeit α = .64, Schlafproblemindex α = .87) (Rejas et al. 2007).

4.5.5 *Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)*

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit 36 Items (Bullinger et al. 1998, Bullinger and Kirchberger 1998, Bullinger 1995, Bullinger et al. 1995). Die Akutversion bezieht sich auf die vergangene Woche und die Standardversion auf die vergangenen vier Wochen. Beide Versionen können als Fragebogen oder als Interview durchgeführt werden, wobei jeweils zwischen Selbstbeurteilung und Fremdbeurteilung gewählt werden kann. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Version zur Selbstbeurteilung für den Zeitraum von 4 Wochen benutzt. Der SF-36 erfasst acht Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Mit einem Einzelitem wird zusätzlich der aktuelle Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr erfragt.

4.5.5.1 Beschreibung der Subskalen

Die Dimension Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU) erfasst das Ausmaß der Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppen Steigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten durch den Gesundheitszustand.

Mit der Dimension Körperliche Rollenfunktion (KÖRO) wird das Ausmaß erfasst, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen.

Das Ausmaß an Schmerzen und der Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im Haus als auch außerhalb des Hauses, werden durch die Dimension Körperliche Schmerzen (SCHM) erfasst. Unter Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES) wird die persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustandes, der zukünftigen Erwartungen und der Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen verstanden.

Mit der Dimension Vitalität (VITA) wird erfasst, ob sich die Person energiegeladener und voller Schwung fühlt oder ob sie eher müde und erschöpft ist.

Die Dimension Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU) erfasst das Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme die normalen sozialen Aktivitäten beeinträchtigen.

Die Dimension Emotionale Rollenfunktion (EMRO) beschreibt das Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u. a. weniger Zeit für Aktivitäten aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.

Mit der Dimension Psychisches Wohlbefinden (PSYC) wird die allgemeine psychische Gesundheit erfasst, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle und allgemeine positive Gemütsstimmung.

Mit dem Zusatzitem Veränderung der Gesundheit kann die Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr erfolgen.

Die Antwortmöglichkeiten sind dichotom oder mehrstufig auf einer Likert-Skala skaliert. Die Werte der Subskalen reichen von 0 (schlechteste Lebensqualität) bis 100 (beste Lebensqualität).

Der SF-36 wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren eingesetzt, sowohl im klinischen Bereich als auch in der epidemiologischen Forschung. Der Fragebogen ist im Anhang, Seite 99 zu finden.

Die internen Konsistenzen (Cronbachs α) der Subskalen liegen in verschiedenen Stichproben mehrheitlich deutlich über .70. Einzig die Subskalen Allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Soziale Funktionsfähigkeit lagen in einigen Stichproben zwischen $\alpha = .57$ und $\alpha = .69$.

4.5.6 *Symptom-Checkliste (SCL-90-R)*

Die SCL-90-R ist ein international häufig eingesetztes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der globalen psychischen Symptombelastung (Franke 2002, Hessel et al. 2001).

Sie misst mit neun Skalen den Grad der subjektiv empfundenen Beeinträchtigungen durch körperliche und psychische Symptome einer Person in einem Zeitfenster von sieben Tagen. Die Skala dient als Screening Instrument, um Informationen über das vorliegende Ausmaß einer psychischen Belastung zu erhalten (Hardt and Brahler 2007). Die SCL-90-R erlaubt primär die Schwere und in begrenztem Umfang die Art der Symptomatik zu erfassen (Becker et al. 2002).

Die Patienten geben eine Einschätzung der 90 vorgegebenen Items auf einer 5-fach gestuften Likert-Skala zwischen „überhaupt nicht“ (0), „ein wenig“ (1), „ziemlich“ (2), „stark“ (3) und „sehr stark“ (4) an. Aus der Summe entsprechend zugeordneter Items werden neun Subskalen und drei globale Kennwerte gebildet.

4.5.6.1 Beschreibung der Subskalen

Skala 1 Somatisierung (SOMA) mit 12 Items: einfache körperliche Belastung bis hin zu funktionellen Störungen.

Skala 2 Zwanghaftigkeit (ZWAN) mit 10 Items: Konzentrations- und Arbeitsstörungen bis hin zu ausgeprägter Zwanghaftigkeit.

Skala 3 Unsicherheit im Sozialkontakt (UNSI) mit 9 Items: Leichte soziale Unsicherheit bis hin zum Gefühl völliger sozialer Unzulänglichkeit.

Skala 4 Depressivität (DEPR) mit 13 Items: Traurigkeit bis hin zu schweren depressiven Symptomen.

Skala 5 Ängstlichkeit (ANGS) mit 10 Items: Körperlich spürbare Nervosität bis hin zu starker Angst.

Skala 6 Aggressivität / Feindseligkeit (AGGR) mit 6 Items: Reizbarkeit, Unausgeglichenheit bis hin zu starker Aggressivität mit feindseligen Aspekten.

Skala 7 Phobische Angst (PHOB) mit 7 Items: Leichtes Gefühl der Bedrohung bis hin zu massiver phobischer Angst.

Skala 8 Paranoides Denken (PARA) mit 6 Items: Misstrauen und Minderwertigkeitsgefühle bis hin zu starkem paranoiden Denken.

Skala 9 Psychozitisismus (PSYC) mit 10 Items: Mildes Gefühl der Isolation und Entfremdung bis hin zu dramatischer Evidenz psychotischen Erlebens.

Drei globale Kennwerte werden errechnet und geben Auskunft über das Antwortverhalten:

Global severity Index (GSI): misst die durchschnittliche psychische Belastung in Bezug auf die 90 Items.

Positive Symptom Total (PST): Anzahl aller Items bei denen eine psychische Belastung vorliegt, unabhängig von ihrem Ausmaß.

Positive Symptom Distress Index (PSDI): durchschnittliche psychische Belastung in Bezug auf die Items, bei denen eine psychische Belastung berichtet wurde; misst die Intensität der Antworten und gibt Auskunft über das Ausmaß der Belastung (Ham et al. 1994, Puca et al. 1989).

In der Auswertung der neun SCL-90-R Subskalen und der drei globalen Kennwerte werden transformierte (t-)Werte gebildet, die sowohl geschlechtsspezifisches als auch bildungsspezifisches Antwortverhalten berücksichtigen. T-Werte zwischen 40 und 60 (± 1 SD vom mittleren t-Wert) bilden den Normbereich, wohingegen t-Werte > 60 als auffällig betrachtet werden. (Radanov et al. 2011). Der Fragebogen ist im Anhang, Seite 97 zu finden.

4.5.7 Fragebogen zur Schmerzveränderung (NRS, Numerische Ratingskala)

Im Fragebogen zur Schmerzveränderung geben Patienten Einschätzungen zur Schmerzstärke der letzten vier Wochen auf der Numerische Ratingskala von 0 bis 10 (0: kein Schmerz, 10: stärkster vorstellbarer Schmerz) zu folgenden vier Fragen ab:

Aktuelle Schmerzstärke beim Ausfüllen der Skala, Schmerzstärke in den letzten vier Wochen bzgl. durchschnittlicher Schmerzstärke, maximale Schmerzstärke, minimale Schmerzstärke. Der Fragebogen ist im Anhang, Seite 92 zu finden.

4.5.8 Berlin-Fragebogen (B-FB)

Der B-FB ist ein validierter Diagnose-Screening Fragebogen, der speziell für die Erstdiagnose bei Verdacht auf ein Schlafapnoe Syndrom (SAS) entwickelt wurde (Netzer et al. 1999). Mit einer gepoolten Sensitivität von 77% und einer gepoolten Spezifität von 53%, ermittelt bei Patienten ohne bekannte Schlafstörungen, hat der Berlin-Fragebogen ähnlich wie der Wisconsin Fragebogen die höchste Sensitivität und Spezifität für diese Fragestellung (Abrishami et al. 2010), (Netzer et al. 2003). Er enthält neun Fragen und eine Unterfrage zu klinischen Symptomen von SAS, unterteilt in drei Kategorien: 1. Atemstörungen, 2. Tagesmüdigkeit und 3. begleitende Risikofaktoren wie Adipositas und arterielle Hypertonie. Nach Adipositas wird nicht direkt gefragt, sondern aus dem Body Mass Index (BMI), errechnet aus Körpergröße und Gewicht, abgeleitet. Darüber hinaus werden die Befragten nach Alter und Geschlecht gefragt. Den vorgegebenen Antworten sind Scoringpunkte zugeordnet (siehe Fragebogen im Anhang Seite 84 links neben der Ankreuzmöglichkeit). Beim Erreichen einer bestimmten Punktzahl je Kategorie wird diese Kategorie als positiv bewertet. Kategorie eins und zwei sind positiv ab ≥ 2 Punkten, bei Kategorie 3 reicht 1 Punkt für eine positive Bewertung. Wenn mindestens zwei von den drei Symptomkategorien als positiv bewertet werden, gilt der gesamte Fragebogen als positiv eingestuft und somit wird der Verdacht auf SAS gestellt (B-FB +).

Der Fragebogen erfordert nicht mehr als 5 Minuten Zeitaufwand, in denen der Patient in Selbstbeantwortung oder im Interviewstil die Fragen zu den oben genannten Kategorien beantwortet.

4.5.8.1 Kategorie I

Das Symptom des Atemtyps während der Nacht wird beurteilt. In dieser Kategorie können zwischen 0 und maximal 6 Punkte erreicht werden. Bei ≥ 2 Punkten wird diese Kategorie als positiv bewertet.

4.5.8.2 Kategorie II

Das Symptom Müdigkeit wird beurteilt. In dieser Kategorie können zwischen 0 und maximal 4 Punkte erreicht werden. Bei ≥ 2 Punkten wird diese Kategorie als positiv bewertet.

4.5.8.3 Kategorie III

Der Adipositasgrad und eine eventuell bestehende arterielle Hypertonie werden berücksichtigt. Dabei wird bei bestehender Hypertonie ein Punkt vergeben, bei einem BMI von >30 ebenfalls 1 Punkt. In dieser Kategorie können daher zwischen 0 und maximal 2 Punkten erreicht werden. Bei ≥ 1 Punkten wird diese Kategorie als positiv bewertet.

4.5.8.4 Punkte gesamt

Hier werden alle Punkte aus den einzelnen Kategorien zusammengerechnet und ergeben somit eine Gesamtpunktzahl.

4.5.9 *Ambulante Polygraphie*

Patienten mit der Verdachtsdiagnose SAS im Berlin-Fragebogen erhielten die Empfehlung, über den Hausarzt eine weitere diagnostische Abklärung für ein mögliches Schlafapnoe Syndrom einleiten zu lassen. Dazu wurde den Patienten ein Anschreiben an den Hausarzt mit Befund des Berlin-Fragebogen Interviews zugeschickt. Gemäß der BUB Richtlinien (Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, gemäß § 135 Abs. 1 SGB V, 2004, (BUB-Richtlinien 2004)) wurden durch Ausfüllen des B-FB die typischen anamnestischen und klinischen Symptome und Befunde einer schlafbezogenen Atemstörung nach ICD-10 Diagnoseklassifikation (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, G47.3) geprüft. Diese wurden vom Hausarzt re-evaluiert und bei entsprechender Symptomkonstellation war eine ambulante Polygraphie indiziert und wurde im weiteren Schritt der Diagnostik eingeleitet. Bei folgendem Ergebnis der ambulanten Polygraphie war die Indikation für eine stationäre Polysomnographie gegeben: durchschnittliche Anzahl der respiratorischen Ereignisse, sog. AH-Index (Apnoe/Hypopnoen pro Stunde Aufzeichnung), > 15 von mindestens 10 sec. Apnoe-/Hypopnoedauer, verbunden mit der charakteristischen Sauerstoffentsättigung. Eine erhebliche somatische (neurologische) Komorbidität kann per se auch bei unauffälligem Polygraphie-Befund die Indikation für eine stationäre Polysomnographie darstellen (S3-Leitlinie 2009).

4.5.10 Stationäre Polysomnographie

Die kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) erfordert eine kontinuierliche Aufzeichnung von Biosignalen zum Schlaf, zur Atmung und zum Herz-Kreislauf-System in einem akkreditierten Schlaflabor (Penzel et al. 2001).

Die Aufzeichnung der kardiorespiratorischen PSG umfasst **fünf** elektrophysiologische Signale zur Bewertung der Schlafstruktur und der respiratorischen Ereignisse:

- das Elektroenzephalogramm mit mindestens zwei Ableitungen (**C3-A2, C4-A1**),
- zwei Ableitungen des Elektrookulogramms (**EOG**),
- eine Ableitung des submentalen Elektromyogramms (**EMG**) und
- die **respiratorische Aufzeichnung** mit Messungen
 - des nasalen Atemflusses,
 - der abdominalen und
 - thorakalen Atembewegungen mit
 - Oximetrie (Sättigung des oxygenierbaren Hämoglobins).

Zusätzliche Parameter der PSG sind die optische und akustische Aufzeichnung des Schlafverhaltens (Videoaufzeichnung, Schnarchgeräusche), EKG, Aufzeichnung der Körperlage, EMG zur Messung nächtlicher Beinbewegungen, Atemfluss oder Maskendruckmessung (bei Einsatz eines CPAP-Gerätes).

Entsprechend des AHI (Apnoe-/Hypopnoeindex) wird das Schlafapnoesyndrom eingeteilt in mittelgradig (AHI >15 und <30) oder schwergradig (AHI >30) (S3-Leitlinie 2009).

Bei vorliegendem obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) ist die CPAP-Beatmung der seit Jahren etablierte Standard in der Therapie. Die CPAP-Therapie führt zu Abnahme bis völliger Normalisierung des Apnoe-Hypopnoe-Index und des Entsättigungsindex.

4.6 Statistik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie zur vergleichenden Analyse chronischer Cluster-Kopfschmerzpatienten mit und ohne Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS) und zur Hypothesenüberprüfung der Wirksamkeit einer CPAP-Behandlung auf die Cluster-Kopfschmerzattacken.

Primärer Zielparameter der Studie ist die Häufigkeit der Cluster-Kopfschmerzattacken, sekundäre Zielparameter sind die Intensität und Verteilung der Attacken sowie die Werte der psychometrischen Skalen BDI-II, ESS, MOS-SS, SF-36 und SCL-90-R.

Die Daten der Patienten wurden zunächst auf Normalverteilung getestet (Kolmogorov Smirnow Test) und deskriptiv (Mittelwert \pm Standardabweichung, Median) dargestellt. Fehlende Werte, die auf Studienabbruch (drop-out) beruhten, wurden als „Missing Completely At Random“ (MCAR) Fehler angesehen, denn das Fehlen der Werte war vollkommen zufällig und mit keiner der abgefragten Variablen in Verbindung stehend. In der folgenden Analyse wurden die Daten mit Missing Values von der Analyse nicht ausgeschlossen, sondern jeweils alle verfügbaren Variablen für die Auswertung verwendet („available-case analysis“).

Statistische Zwei-Gruppenvergleiche für die abhängigen Variablen ‚Attackenparameter‘, ‚psychometrische Parameter‘ und ‚Klinische Daten‘ wurden parametrisch mit Oneway Anova (t-Test) gerechnet. Korrelationen nach Pearson wurden zur Überprüfung der statistischen Zusammenhänge berechnet. Der Einfluss von Kovariaten wurde mittels ANCOVA (analysis of covariances) getestet, eine multiple Varianzanalyse (MANOVA) wurde zum Vergleich mehrerer unabhängiger Gruppen für die o.g. abhängigen Variablen gerechnet. Posthoc Vergleiche der Gruppen wurden nach Bonferroni korrigiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq .05$ festgelegt. Zur Datenanalyse wurde SPSS Version 18.0 verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 57 chronische Cluster-Kopfschmerz Patienten zum Eingangsscreening rekrutiert. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 46 Patienten in die weitere Untersuchung aufgenommen werden, 11 Patienten wurden im Screeningverfahren ausgeschlossen. Den Baselinetermin mit telefonischer Abklärung eines möglichen Schlafapnoe Syndroms (SAS) mittels Berlin-Fragebogen erfüllten 34 Patienten. Drop-outs nach Studieneinschluss (n=12) ergaben sich aufgrund fehlender Kopfschmerztagebuch Daten, durch Nichtzusenden der mit Rückumschlag versehenen Fragebögen oder Kontaktabbruch seitens der Patienten. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten aus den fünf beteiligten Zentren im deutschsprachigen Raum.

Tabelle 2: Patientenanzahl je beteiligtes Zentrum

	Screening (T0)	Einschluss (T1)	Baseline (T2)
Universitätsklinikum Freiburg	38	28	26
Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, Essen	7	6	3
Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg	1	1	0
Neurologische Klinik am Universitätsspital, Zürich	3	3	0
Konventhospital Barmherzige Brüder, Linz	8	8	5
Gesamtanzahl Patienten	57	46	34

Den Studienablauf zeigt Abbildung 2 mit Überblick über die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und die Anzahl im Verlauf der Studie, Gründe für etwaigen Studienausschluss oder Nichtfortsetzen sind darin beschrieben.

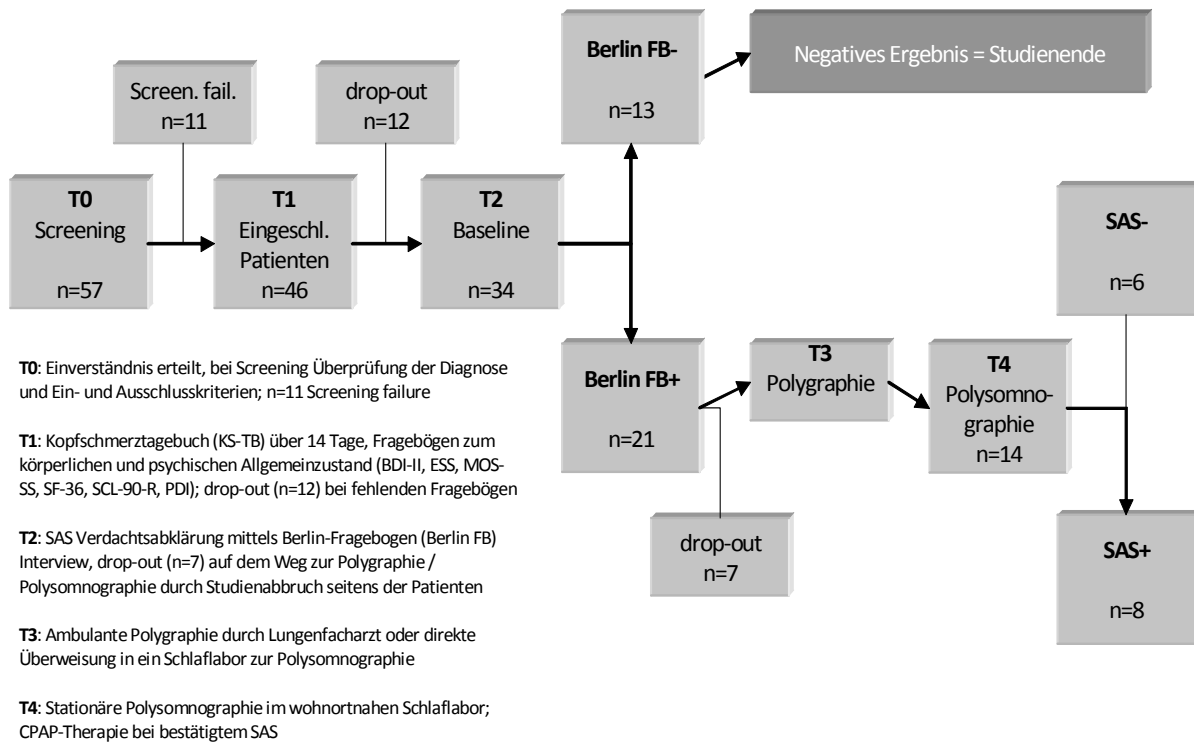


Abbildung 2: Anzahl der Patienten im Verlauf der Studie

Nach Berlin-Fragebogen (B-FB) Interview ergab sich eine Aufteilung der Patientengruppe (n=34) in 62% (n=21) mit Verdacht auf SAS (B-FB+ Gruppe) und 38% (n=13) ohne Verdacht auf SAS (B-FB- Gruppe). Die weitere SAS abklärende Diagnostik über den Haus- bzw. Lungenfacharzt (ambulante Polygraphie) und Schlaflaboruntersuchung führten insgesamt 14 Patienten durch, dabei zeigte sich nach stationärer Polysomnographie bei 8 Patienten ein behandlungsbedürftiges SAS (SAS+ Gruppe), bei 6 Patienten wurde kein behandlungsbedürftiges SAS (SAS-) festgestellt, 7 Patienten haben vor dem Polygraphietermin abgebrochen.

5.2 Schlafapnoe Patientengruppen nach Berlin-Fragebogen Interview

5.2.1 Deskriptive Daten

Der Vergleich der beiden Patientengruppen B-FB+ und B-FB- zeigt hinsichtlich Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer und Rauchstatus keine Gruppenunterschiede. Die Gesamtgruppe teilt sich in 24 Männer und 10 Frauen, die B-FB+ Gruppe in 17 Männer und 4 Frauen, die B-FB- Gruppe in 7 Männer und 6 Frauen; 22 von 34 Patienten sind Raucher.

Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen sich im Mittelwert (\pm Standardabweichung) des Body Mass Index (BMI) mit $28,3 (\pm 3,94) \text{ kg/m}^2$ in der B-FB+ Gruppe und $24,3 (\pm 2,76) \text{ kg/m}^2$ in der B-FB- Gruppe ($p = ,003$), sowie in den Angaben zur minimalen Schmerzstärke aus dem Fragebogen zur

Schmerzveränderung (NRS) auf der numerischen Ratingskala von 0-10: diese liegt bei 3,3 (\pm 2,4) in der B-FB+ Gruppe und bei 1,5 (\pm 2,2) in der B-FB- Gruppe ($p=,050$).

Tabelle 3 zeigt zusammenfassend die deskriptiven Daten der Gesamtgruppe und beider Untergruppen.

Tabelle 3: Deskriptive Daten der Gesamtpatientengruppe (n=34) und Untergruppen mit (n=21) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS). (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite)

Variablen	Gesamtgruppe			Berlin-Fragebogen positiv			Berlin-Fragebogen negativ			F-Wert	p-Wert
	N	MW \pm SD	Median (min-max)	N	MW \pm SD	Median (min-max)	N	MW \pm SD	Median (min-max)		
Alter (Jahre)	34	49,8 \pm 10,6	50,0 (28-72)	21	51,4 \pm 10,6	51,0 (36-72)	13	47,3 \pm 10,4	50,0 (28-62)	1,202	,281
Geschlechtsverteilung	34	Männer: 24	Frauen: 10	21	Männer: 17	Frauen: 4	13	Männer: 7	Frauen: 6		
Alter Erkrankungsbeginn (Jahre)	34	43,6 \pm 9,71	44,5 (24-66)	21	45,2 \pm 9,21	46,0 (29-66)	13	41,1 \pm 10,3	43,0 (24-59)	1,495	,230
Erkrankungsdauer gesamt (Jahre)	34	11,1 \pm 8,40	10,0 (1-36)	21	11,3 \pm 8,65	10,0 (2-36)	13	10,8 \pm 8,31	10,0 (1-32)	0,019	,891
Raucher / Nichtraucher	34	Ja: 22	Nein: 12	21	Ja: 14	Nein: 7	13	Ja: 8	Nein: 5		
Rauchbeginn im Alter von (Jahren)	22	19,4 \pm 7,76	17,0 (13-48)	13	16,8 \pm 2,45	16,0 (13-22)	9	22,9 \pm 10,9	20,0 (14-48)	3,649	,071
Zigaretten / Tag	22	17,6 \pm 9,02	17,5 (5-40)	13	20,7 \pm 9,87	20,0 (5-40)	9	13,2 \pm 5,56	13,0 (5-22,5)	4,149	,055
BMI (kg/m²)	34	26,8 \pm 4,02	26,1 (19-36)	21	28,3 \pm 3,94	27,0 (22-36)	13	24,3 \pm 2,76	24,4 (19-28)	10,484	,003 **
NRS Aktuelle Schmerzstärke	32	2,41 \pm 3,11	1,50 (0-10)	20	3,00 \pm 3,51	2,00 (0-10)	12	1,42 \pm 2,07	0,50 (0-7)	2,008	,167
NRS durchschn. Schmerzstärke	32	5,84 \pm 2,10	6,00 (2-10)	20	6,15 \pm 2,08	6,00 (2-10)	12	5,33 \pm 1,97	4,50 (3-8)	1,198	,282
NRS Maximale Schmerzstärke	32	8,63 \pm 1,74	9,00 (3-10)	20	8,65 \pm 1,42	9,00 (5-10)	12	8,58 \pm 2,23	10,0 (3-10)	0,011	,918
NRS Minimale Schmerzstärke	32	2,59 \pm 2,46	2,00 (0-8)	20	3,25 \pm 2,43	3,00 (0-8)	12	1,50 \pm 2,20	0,00 (0-6)	4,182	,050 *
Berlin-Fragebogen Gesamtpunkte	34	4,76 \pm 2,76	5,00 (0-10)	21	6,48 \pm 1,97	6,00 (3-10)	13	2,00 \pm 1,08	2,00 (0-4)	56,425	,000 ***

BMI = Body Mass Index; NRS = Fragebogen zur Schmerzveränderung (numerische Ratingskala 0-10; 0= kein Schmerz, 10 = größter vorstellbarer Schmerz)
(oneway Anova, degrees of freedom (df) = 1; * signifikanter Gruppenunterschied bei $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

5.2.2 *Kopfschmerztagebuch Attackenparameter*

Kopfschmerztagebuchdaten über den Baselinezeitraum von 14 Tagen liegen von 33 Patienten vor. In den Angaben zur Attackenfrequenz zeigt sich tendenziell eine höhere Frequenz in der B-FB+ versus B-FB- Gruppe mit 2,4 (\pm 1,8) versus 1,7 (\pm 1,6) Attacken pro Tag, ohne signifikanten Gruppenunterschied ($p=,294$). Auch in den Berechnungen zur mittleren Schmerzintensität über alle Attacken, Anzahl der Attacken gesamt, Anzahl der Attacken nachts sowie im Kopfschmerzindex zeigen sich höhere Werte in der B-FB+ im Vergleich zur B-FB- Gruppe, ohne signifikanten Unterschied. Die Attackenparameter sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Attackenparameter über 14 Tage Kopfschmerztagebuch (Baseline) der Gesamtpatientengruppe (n=33) und Untergruppen mit (n=20) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS)

Variablen	Gesamtgruppe			Berlin-Fragebogen positiv			Berlin-Fragebogen negativ			F-Wert	p-Wert
	N	MW ± SD	Median (min-max)	N	MW ± SD	Median (min-max)	N	MW ± SD	Median (min-max)		
Attackenfrequenz pro Tag	33	2,14 ± 1,74	1,86 (0,21 – 7,93)	20	2,40 ± 1,82	2,00 (0,29-7,93)	13	1,74 ± 1,60	1,00 (0,21-4,79)	1,140	,294
Schmerzintensität pro Tag über alle Attacken	33	4,58 ± 1,89	4,65 (1,43-7,93)	20	4,91 ± 1,87	5,19 (1,43-7,93)	13	4,07 ± 1,89	4,43 (1,43-7,41)	1,587	,217
Anzahl Attacken gesamt	33	29,5 ± 24,2	24,0 (3,00-111)	20	32,5 ± 25,5	27,0 (4,00-111)	13	24,7 ± 22,1	18,0 (3,00-67,0)	0,800	,378
Anzahl Attacken nachts *	33	14,4 ± 15,3	10,0 (0,00-72,0)	20	17,6 ± 17,7	14,5 (1,00-72,0)	13	9,54 ± 9,27	7,00 (0,00-27,0)	2,283	,141
Anzahl Attacken tags **	33	15,0 ± 13,0	11,0 (1,00-59,0)	20	14,9 ± 10,4	12,5 (3,00-39,0)	13	15,2 ± 16,7	10,0 (1,00-59,0)	0,005	,945
Kopfschmerz Index ***	33	443,4 ± 480,0	295,7 (10,4-2081,6)	20	483,1±450,0	309,1 (19,3-1517,1)	13	382,2±535,8	238,2 (10,4-2081,6)	0,341	,563

* Attacken nachts: 22:01 bis 06:00 Uhr; ** Attacken tags: 6:01 bis 22:00 Uhr; *** Kopfschmerzindex = Summe (Attackenstärke * Attackendauer) je Attacke/Tag über 14 Tage

(Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite, Oneway Anova (degrees of freedom (df) = 1)

5.2.3 Psychometrische Daten

Psychometrische Daten liegen von n=33 Patienten vor. In der B-FB+ Gruppe zeigt sich ein höherer Depressionsscore im BDI-II: 20,6 (\pm 11,4) vs. 14,2 (\pm 13,7) ($p=$,157) sowie ein erhöhter Wert in der Angabe zur Tagesmüdigkeit in der ESS: 11,2 (\pm 4,8) vs. 8,9 (\pm 4,2) ($p=$,159). Der ESS Score der Gesamtgruppe liegt bei 10,3 Punkten und weist damit auf eine allgemein erhöhte Tagesmüdigkeit hin (Normbereich für gesunde Probanden: 5,9 \pm 2,2 (Bloch et al. 1999) bzw. 7,4 \pm 3,9 (Miletin and Hanly 2003)). Die B-FB+ Gruppe zeigt einen signifikant erhöhten Wert im Schlafproblemindex MOS-SS: 59,3 (\pm 18,9) vs. 40,8 (\pm 21,9) im Vergleich zur B-FB- Gruppe ($p=$,014). In den Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) und zum psychischen Gesundheitszustand im Globalen Schweregrad Index der SCL-90-R ergeben sich keine Gruppenunterschiede, die Skalenwerte heben sich jedoch von den Normwerten ab. Tabelle 5 beschreibt die psychometrischen Skalen, Abbildung 3 gibt einen graphischen Gesamtüberblick über die psychometrischen Auswertungen.

Tabelle 5: Psychometrischen Skalen der Gesamtpatientengruppe (n=33) und Untergruppen mit (n=20) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS)

Variablen	Gesamtgruppe			Berlin-Fragebogen positiv			Berlin-Fragebogen negativ			F-Wert	p-Wert
	N	MW \pm SD	Median (min-max)	N	MW \pm SD	Median (min-max)	N	MW \pm SD	Median (min-max)		
BDI-II	33	18,1 \pm 12,5	18,0 (1,00-51,0)	20	20,6 \pm 11,4	21,5 (3,00-43,0)	13	14,2 \pm 13,7	9,00 (1,00-51,0)	2,109	,157
ESS	33	10,3 \pm 4,66	9,00 (3,00-19,0)	20	11,2 \pm 4,79	9,00 (4,00-19,0)	13	8,90 \pm 4,24	11,0 (3,00-15,0)	2,079	,159
MOS-SS Schlafproblemindex	33	52,0 \pm 21,8	50,0 (13,3-96,7)	20	59,3 \pm 18,9	60,0 (26,7-96,7)	13	40,8 \pm 21,9	36,6 (13,3-86,7)	6,719	,014
SF-36 Körperliche Summenskala	33	79,1 \pm 0,22	79,1 (78,7-79,4)	20	79,1 \pm 0,24	79,2 (78,7-79,4)	13	79,1 \pm 0,20	79,1 (78,7-79,4)	0,811	,375
SF-36 Psychische Summenskala	33	81,3 \pm 0,43	81,4 (80,3-82,1)	20	81,4 \pm 0,40	81,5 (80,6-82,1)	13	81,1 \pm 0,45	81,0 (80,3-81,7)	2,821	,103
SCL-90-R global severity index*	33	60,9 \pm 10,9	60,0 (40,0-80,0)	20	62,1 \pm 10,9	60,5 (45,0-80,0)	13	59,1 \pm 11,2	57,0 (40,0-80,0)	0,614	,439

*global severity index, globaler Schweregrad Index, transformierter Wert

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite, Oneway Anova (degrees of freedom (df) =1;

* signifikanter Gruppenunterschied $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

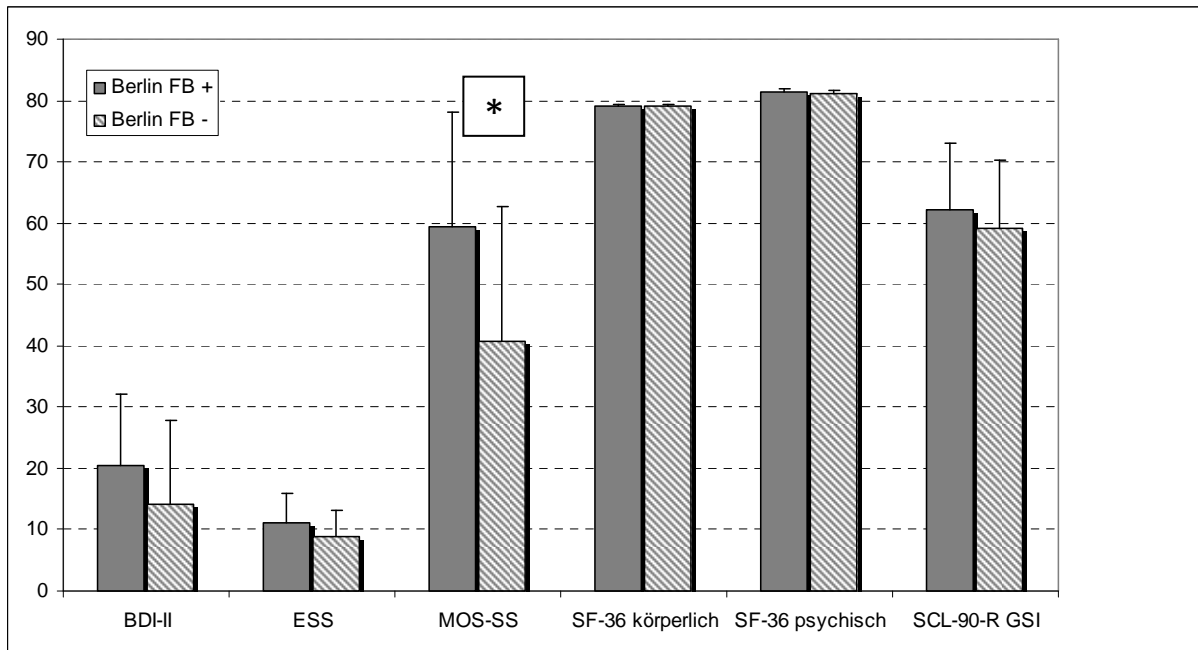


Abbildung 3: Psychometrische Skalen im Gruppenvergleich B-FB+ / B-FB-

Bisherige Ergebnisse identifizieren BMI und BDI-II als wichtige Einflussfaktoren auf die Kopfschmerzparameter, die im nächsten Schritt als Kovariaten im varianzanalytischen Gruppenvergleich eingesetzt werden. Unter Berücksichtigung von BMI als Kovariate zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen B-FB+ und B-FB- Gruppe in der Anzahl der Attacken nachts ($p = ,033$) mit höheren Werten in der B-FB+ Gruppe. Die Varianzanalyse mit der Kovariate BDI-II zeigt Gruppenunterschiede hinsichtlich Schmerzintensität ($p = ,016$) und Anzahl der Attacken nachts ($p = ,038$), mit erhöhten Schmerzbelastungen in der B-FB+ Gruppe. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: ANCOVA der Kopfschmerzvariablen mit BMI und BDI-II für die Untergruppen mit (n=20) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS)

Kovarianzanalyse (ANCOVA) der Kopfschmerzvariablen (Attackenfrequenz, Schmerzintensität, Anzahl der Attacken gesamt, Anzahl der Attacken nachts und tags, Kopfschmerzindex) Kontrolle für BDI-II und BMI bei chronischen Cluster-Kopfschmerzpatienten, Faktor Gruppe 2-fach mit (n=20) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS) nach Berlin-Fragebogenerhebung.

ANCOVA		df [#]	F-Wert	p-Wert
Faktor Gruppe:	Attackenfrequenz pro Tag	1	2,572	,120
Berlin-Fragebogen+ /	Schmerzintensität pro Tag	1	0,983	,330
Berlin-Fragebogen -	Anzahl Attacken gesamt	1	1,989	,170
	Anzahl Attacken nachts	1	5,454	,027 *
	Anzahl Attacken tags	1	0,006	,941
	Kopfschmerzindex	1	0,028	,868
Varianzanteil Kovariate	Attackenfrequenz pro Tag	1	3,699	,065
BDI-II	Schmerzintensität pro Tag	1	6,617	,016 *
	Anzahl Attacken gesamt	1	2,955	,097
	Anzahl Attacken nachts	1	4,758	,038 *
	Anzahl Attacken tags	1	0,573	,456
	Kopfschmerzindex	1	0,350	,559
Varianzanteil Kovariate	Attackenfrequenz pro Tag	1	2,685	,113
BMI	Schmerzintensität pro Tag	1	0,236	,631
	Anzahl Attacken gesamt	1	2,325	,139
	Anzahl Attacken nachts	1	5,007	,033 *
	Anzahl Attacken tags	1	0,135	,716
	Kopfschmerzindex	1	0,170	,684

df = degrees of freedom

* signifikanter Gruppenunterschied $p < 0,05$

5.3 Schlafapnoe Patientengruppen nach Polysomnographie

Es wurden 14 Patienten zunächst polygraphisch und anschließend polysomnographisch in einem wohnortnahen Schlaflabor untersucht. Bei acht Patienten wurde ein behandlungsbedürftiges SAS diagnostiziert und eine CPAP Behandlung empfohlen (SAS+), bei sechs Patienten wurde kein behandlungsbedürftiges SAS festgestellt (SAS-).

Von acht SAS behandlungsbedürftigen Patienten haben drei Patienten die CPAP Behandlung vier Wochen oder länger durchgeführt, fünf Patienten haben die Behandlung innerhalb der ersten Tage abgebrochen. Die meist angeführte Begründung für den Abbruch war, dass die zur nächtlichen Beatmung notwendige Vollgesichtsmaske bei Auftreten der Clusterattacken nicht zu tolerieren sei. Ein Vergleich der drei Gruppen SAS+, SAS- und B-FB- liefert Hinweise auf Unterschiede in den Clusterparametern in Abhängigkeit der SAS Diagnose (SAS+ vs. SAS-).

5.3.1 Deskriptive Daten

Um mögliche SAS-Einflussfaktoren zu identifizieren, wurden die deskriptiven Daten der drei Gruppen SAS positiv (SAS+) nach Polysomnographie- (PSG-) Untersuchung, SAS negativ (SAS-) nach PSG-Untersuchung und Berlin-Fragebogen negativ (B-FB-) nach Telefoninterview bei Baseline statistisch verglichen (MANOVA Faktor Gruppe, 3-fach). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die deskriptiven Daten der drei Gruppen. Hinsichtlich BMI unterscheidet sich die Berlin-FB- Gruppe von SAS+ Gruppe signifikant ($p=,018$) mit höheren Mittelwerten in der SAS+ Gruppe: $29,2 (\pm 4,46)$ versus $24,3 (\pm 2,76)$ (post-hoc test). Hinsichtlich NRS aktuelle Schmerzstärke unterscheiden sich die Mittelwerte in der SAS+ Gruppe mit $5,29 (\pm 3,35)$ von SAS- mit $0,33 (\pm 0,82)$ ($p=,002$) (post-hoc test).

Tabelle 7: Deskriptive Daten der drei Gruppen SAS+ (n=8), SAS- (n=6) und B-FB- (n=13). (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite (min-max)), MANOVA mit Faktor Gruppe 3fach

Variablen	SAS positiv			SAS negativ			Berlin-Fragebogen negativ			F-Wert	p-Wert
	N	MW ± SD	Median (min-max)	N	MW ± SD	Median (min-max)	N	MW ± SD	Median (min-max)		
Alter (Jahre)	8	52,5 ± 13,2	53,0 (36,0-71,0)	6	49,3 ± 8,11	50,0 (39,0-58,0)	13	47,3 ± 10,4	50,0 (28,0-62,0)	,563	,577
Geschlechtsverteilung	8	Männer: 6	Frauen: 2	6	Männer: 4	Frauen: 2	13	Männer: 7	Frauen: 6		
Alter Erkrankungsbeginn (Jahre)	8	47,1 ± 11,4	48,5 (33,0-66,0)	6	43,0 ± 7,64	44,0 (34,0-54,0)	13	41,1 ± 10,3	43,0 (24,0-59,0)	,878	,428
Erkrankungsdauer gesamt (Jahre)	8	8,88 ± 6,40	7,50 (2,00-18,0)	6	10,0 ± 3,69	10,0 (5,00-15,0)	13	10,8 ± 8,31	10,0 (1,00-32,0)	,196	,824
Raucher / Nichtraucher	8	Ja: 5 (4M/1F)	Nein: 3 (2M/1F)	6	Ja: 2 (1M/1F)	Nein: 4 (3M/1F)	13	Ja: 9 (5M/4F)	Nein: 4 (2M/2F)		
Rauchbeginn im Alter von (Jahren)	5	18,0 ± 2,45	18,0 (16,0-22,0)	2	16,0 ± 0,00	16,0 (16,0-16,0)	9	22,9 ± 10,9	20,0 (14,0-48,0)	,828	,459
Zigaretten / Tag	5	14,5 ± 6,22	15,0 (5,00-20,0)	2	15,0 ± 14,1	15,0 (5,00-25,0)	9	13,2 ± 5,56	13,0 (5,00-22,5)	,090	,915
BMI (kg/m²)	8	29,2 ± 4,46	27,6 (25,0-36,1)	6	28,0 ± 4,07	27,0 (24,0-35,0)	13	24,3 ± 2,76	24,4 (19,0-28,0)	5,221	,013*
NRS Aktuelle Schmerzstärke	8	5,29 ± 3,35	4,00 (2,00-10,0)	6	0,33 ± 0,82	0,00 (0,00-2,00)	12	1,42 ± 2,07	0,50 (0,00-7,00)	8,869	,001**
NRS Durchschnittliche Schmerzstärke	8	7,00 ± 1,91	8,00 (3,00-8,00)	6	5,00 ± 1,10	5,00 (4,00-7,00)	12	5,33 ± 1,97	4,50 (3,00-8,00)	2,549	,101
NRS Maximale Schmerzstärke	8	8,71 ± 1,70	9,00 (5,00-10,0)	6	8,33 ± 1,51	8,00 (6,00-10,0)	12	8,58 ± 2,23	10,0 (3,00-10,0)	0,63	,939
NRS Minimale Schmerzstärke	8	4,00 ± 2,31	3,00 (2,00-7,00)	6	2,33 ± 2,10	2,50 (0,00-5,00)	12	1,50 ± 2,20	0,00 (0,00-6,00)	2,862	,079
Berlin-Fragebogen Gesamtpunkte	8	6,75 ± 2,05	6,50 (4,00-9,00)	6	6,17 ± 1,84	5,00 (5,00-9,00)	13	2,00 ± 1,08	2,00 (0,00-4,00)	27,381	,000***

BMI = Body Mass Index; NRS = Fragebogen zur Schmerzveränderung (numerische Ratingskala 0-10; 0= kein Schmerz, 10 = größter vorstellbarer Schmerz (degrees of freedom (df)=2; * signifikanter Gruppenunterschied bei $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

5.3.2 Kopfschmerztagebuch / Attackenparameter

In den Kopfschmerzattackenprofilen, aufgezeichnet über 14 Tage Baseline, finden sich für die SAS+ Gruppe keine signifikanten Gruppenunterschiede gegenüber SAS- und B-FB- Gruppe. Tabelle 8 und Abbildung 4 bis Abbildung 6 zeigen die Daten im Überblick.

Tabelle 8: Attackenprofile über 14 Tage Kopfschmerztagebuch (Baseline) der SAS+, SAS- und B-FB- Gruppe, (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite), MANOVA mit Faktor Gruppe, 3fach

Variablen	SAS positiv			SAS negativ			Berlin-Fragebogen negativ			F-Wert	p-Wert
	N	MW ± SD	Median (min-max)	N	MW ± SD	Median (min-max)	N	MW ± SD	Median (min-max)		
Angriffsfrequenz pro Tag	8	2,35 ± 1,69	2,10 (0,50-5,79)	6	2,06 ± 0,93	2,07 (0,71-3,36)	13	1,74 ± 1,60	1,00 (0,21-4,79)	,413	,666
Schmerzintensität über alle Angriffe	8	5,51 ± 1,92	6,02 (2,04-7,65)	6	4,66 ± 1,47	4,84 (2,30-6,35)	13	4,07 ± 1,89	4,43 (1,43-7,41)	1,567	,229
Anzahl Angriffe insgesamt	8	33,6 ± 23,3	30,5 (7,00-81,0)	6	29,7 ± 13,8	30,0 (10,0-49,0)	13	24,7 ± 22,1	18,0 (3,00-67,0)	,451	,642
Anzahl Angriffe nachts *	8	15,8 ± 14,4	16,5 (1,00-47,0)	6	16,3 ± 13,1	15,5 (2,00-34,0)	13	9,54 ± 9,27	7,00 (0,00-27,0)	1,035	,370
Anzahl Angriffe tags **	8	17,6 ± 9,95	14,0 (6,00-34,0)	6	13,3 ± 7,61	12,0 (5,00-24,0)	13	15,2 ± 16,7	10,0 (1,00-59,0)	,192	,827
Kopfschmerz Index ***	8	758,8 ± 586,4	538,9 (60,4-1517)	6	370,3 ± 176,7	394,5 (158,2-543,2)	13	382,2 ± 535,8	238,2 (10,4-2081)	1,628	,217

* Angriffe nachts: 22:01 bis 06:00 Uhr; ** Angriffe tags: 6:01 bis 22:00 Uhr; *** Kopfschmerzindex = Summe (Angriffsstärke * Angriffsdauer) je Angriff/Tag über 14 Tage (degrees of freedom (df) = 2)

Abbildung 4 bis Abbildung 6 geben einen graphischen Überblick über die Kopfschmerzparameter der drei Gruppen im Vergleich:

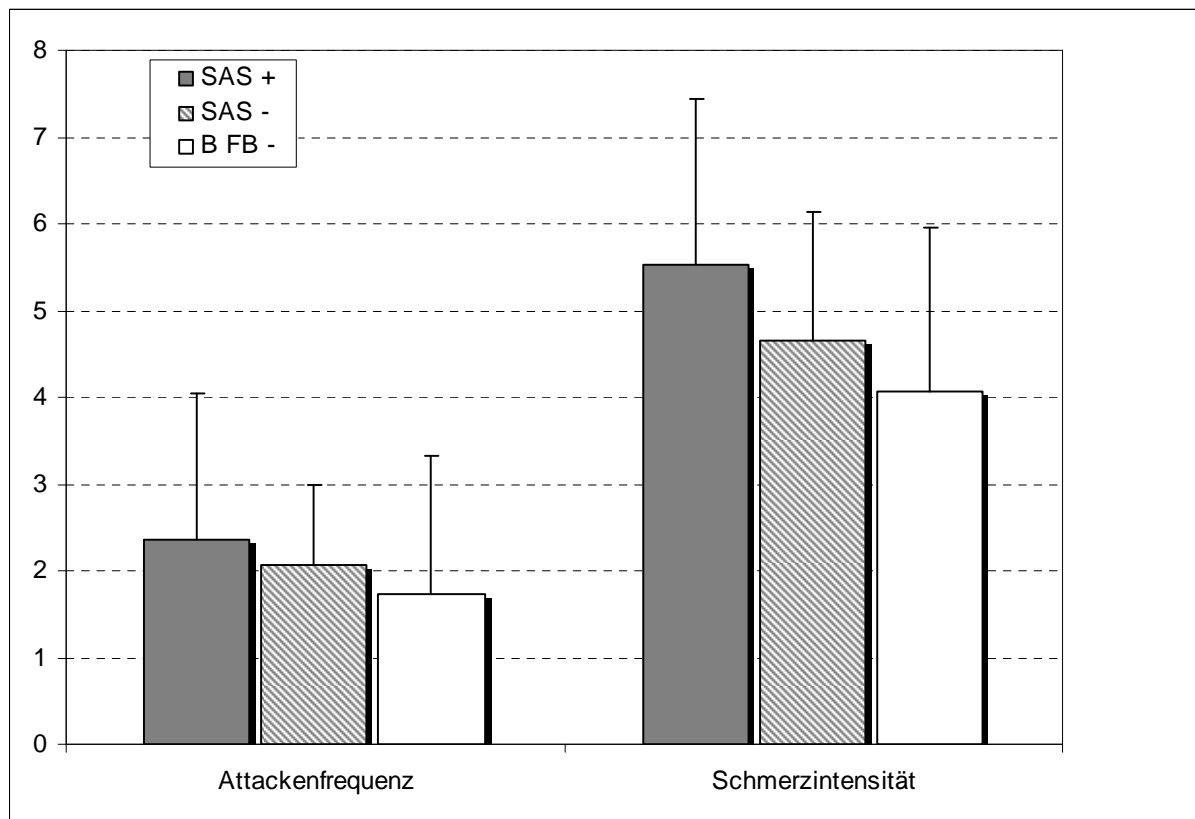


Abbildung 4: Mittlere Attackenfrequenz/Tag und mittlere Schmerzintensität/Tag über 14 Tage Kopfschmerztagebuch im Vergleich SAS+ n=8, SAS- n=6, B-FB- n=13

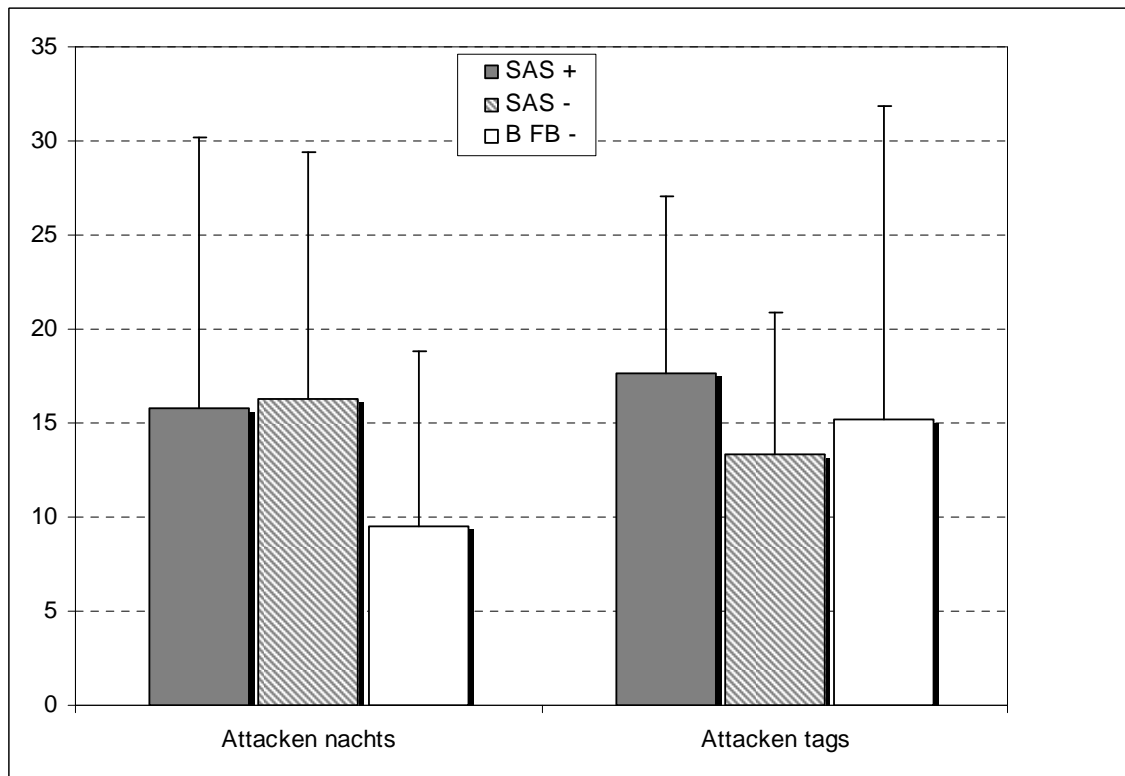


Abbildung 5: Anzahl der Attacken nachts (22-6 Uhr) und Anzahl der Attacken tags (6-22 Uhr) im Vergleich SAS+ n=8, SAS- n=6, B-FB- n=13

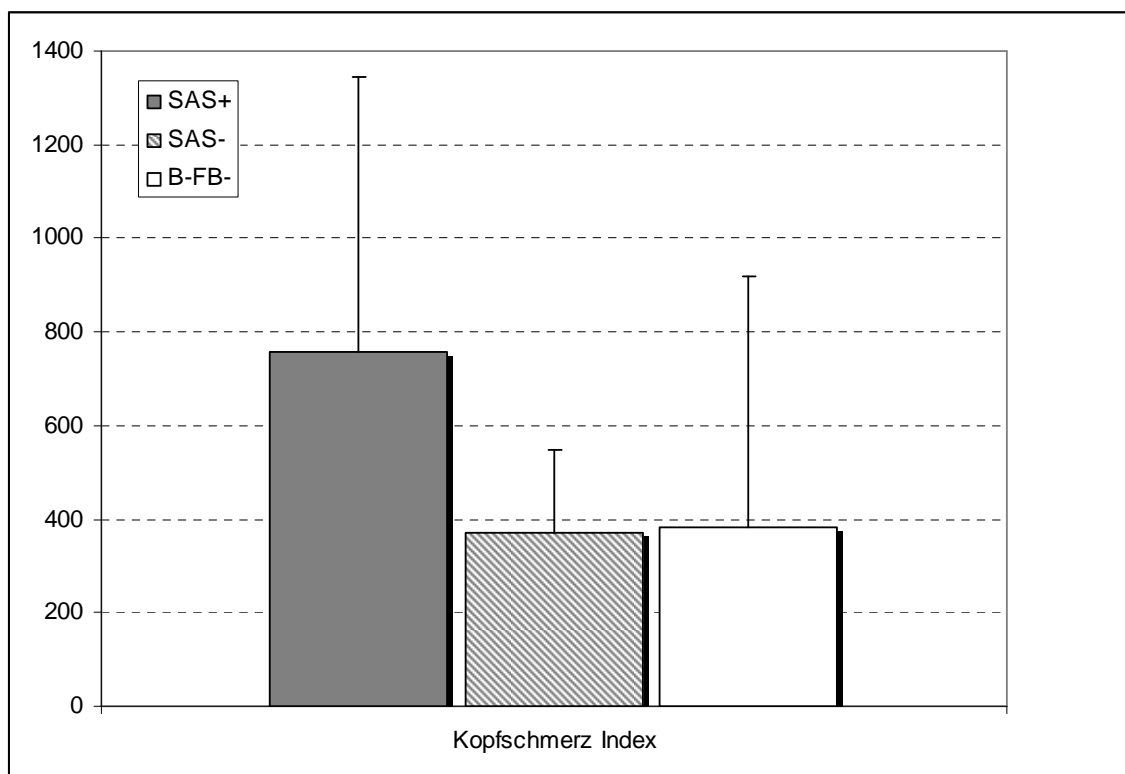


Abbildung 6: Kopfschmerz Index über 14 Tage Kopfschmerztagebuch im Vergleich SAS+ n=8, SAS- n=6, B-FB- n=13

5.3.3 *Psychometrische Daten*

Die psychometrischen Skalen im Gesamtgruppenvergleich zeigen Tendenzen zu erhöhten Werten in der SAS+ Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, bezogen auf BDI-II, ESS, MOS-SS, SF-36 und SCL-90-R Skalen. Die Daten sind in Tabelle 9 und in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 9: Psychometrische Skalen (Baseline) der SAS+, SAS- und B-FB - Gruppe, (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite), MANOVA mit Faktor Gruppe, 3fach

Variablen	SAS positiv			SAS negativ			Berlin-Fragebogen negativ			F-Wert	p-Wert
	N	MW ± SD	Median (min-max)	N	MW ± SD	Median (min-max)	N	MW ± SD	Median (min-max)		
BDI-II	8	22,3 ± 7,99	22,0 (7,00-33,0)	6	16,0 ± 13,7	11,0 (7,00-43,0)	13	14,2 ± 13,7	9,00 (1,00-51,0)	,972	,393
ESS	8	12,7 ± 4,96	11,0 (6,00-19,0)	6	10,7 ± 5,43	8,00 (6,00-19,0)	13	8,90 ± 4,24	11,0 (3,00-15,0)	1,556	,232
MOS-SS Schlafproblemindex	8	64,8 ± 20,3	63,3 (36,7-90,0)	6	49,4 ± 13,9	53,3 (26,7-63,3)	13	40,8 ± 21,9	36,6 (13,3-86,7)	3,279	,056
SF-36 Körperliche Summenskala	8	79,2 ± 0,15	79,2 (79,0-79,4)	6	79,0 ± 0,25	79,0 (78,7-79,3)	13	79,1 ± 0,20	79,1 (78,7-79,4)	2,502	,104
SF-36 Psychische Summenskala	8	81,5 ± 0,24	81,5 (81,0-81,7)	6	81,1 ± 0,56	80,9 (80,6-82,1)	13	81,1 ± 0,45	81,0 (80,3-81,7)	1,639	,216
SCL-90-R global severity index	8	64,4 ± 8,40	69,0 (51,0-73,0)	6	55,2 ± 10,6	53,5 (45,0-73,0)	13	59,1 ± 11,2	57,0 (40,0-80,0)	1,320	,287

* signifikanter Gruppenunterschied bei $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, degrees of freedom (df) = 2

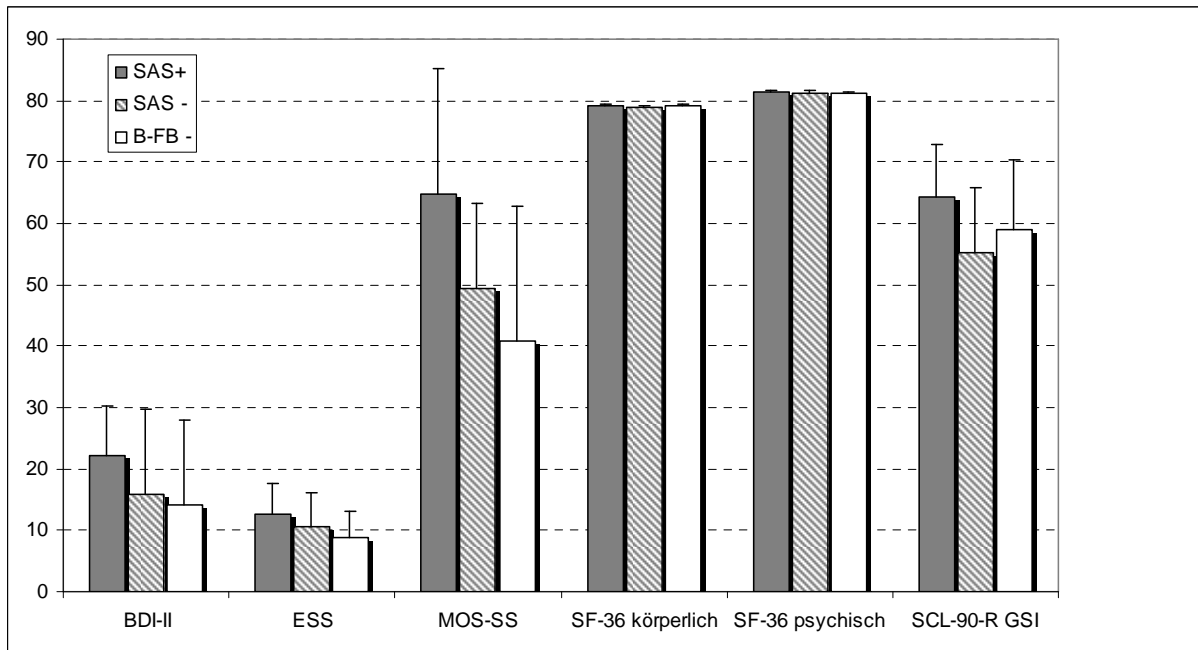


Abbildung 7: BDI-II, ESS, MOS-SS, SF-36 und SCL-90-R im Vergleich SAS+ n=8, SAS- n=6, B-FB- n=13

In einem explorativen Ansatz wurden die psychometrischen Skalen mit den Angaben aus dem Kopfschmerztagebuch zu den Attackenparametern für alle drei Gruppen korreliert, um mögliche Zusammenhänge zwischen Attackenfrequenz, -intensität und psychischer Befindlichkeit aufzudecken.

5.3.3.1 BDI-II Score

Der BDI-II Median der Gesamtgruppe (n=27) liegt mit 16 Punkten im Bereich „leichte Depression“, die SAS+ Gruppe liegt mit 22,0 Punkten im Bereich „mittelschwere Depression“, die SAS- Gruppe mit 14,2 Punkten im Bereich „leichte Depression“ und die B-FB- Gruppe mit 16 Punkten im Bereich „leichte Depression“ ohne signifikanten Gruppenunterschied (BDI-II Klassifizierung in Kapitel Methoden, Beck Depressionsinventar-II (BDI-II), Seite 30). Signifikante positive Korrelationen zeigen sich zwischen Depressionsscore und mittlerer Schmerzintensität ($r=,435$, $p=,026$), wie in Tabelle 10 und Abbildung 8 dargestellt. Korrelationen getrennt für die drei Gruppen zeigen jeweils positive aber nicht signifikante Zusammenhänge zwischen BDI-II und den Attackenparametern.

Tabelle 10: Korrelation (nach Pearson) BDI-II mit Kopfschmerz-Attackenvariablen für die Gesamtpatientengruppe (n=27)

BDI-II Korrelation	Attacken- frequenz	Schmerz- intensität	Anzahl Attacken gesamt	Anzahl Attacken nachts	Anzahl Attacken tags	Kopfschmerz Index
Gesamtgruppe n = 27	r= ,228 p= ,262	r= ,435 p= ,026 *	r= ,220 p= ,280 *	r= ,222 p= ,275	r= ,145 p= ,481	r= ,176 p= ,391

(* signifikanter Gruppenunterschied bei $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

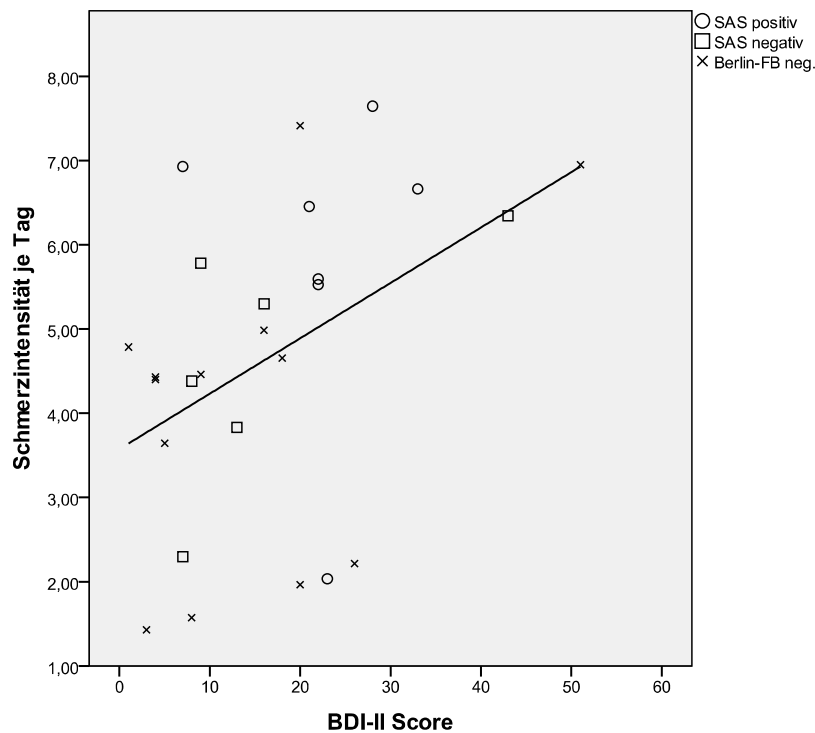


Abbildung 8: Gesamtkorrelation BDI-II Score mit mittlerer Schmerzintensität mit Gruppenvergleich SAS+ / SAS- / B-FB-

5.3.3.2 ESS

Keine Korrelationen mit Attackenparametern.

5.3.3.3 MOS-SS Schlafproblem Index

Der Schlafproblemindex weist Korrelationen mit den Kopfschmerzparametern auf: In der Gesamtgruppe korreliert MOS-SS mit Schmerzintensität ($r=,478$; $p= 0,014$, wie in Tabelle 11 dargestellt).

Tabelle 11: Korrelation (nach Pearson) MOS-SS mit Kopfschmerzvariablen für die Gesamtpatientengruppe (n=27)

MOS-SS Korrelation	Attacken- frequenz	Schmerz- intensität	Anzahl Attacken gesamt	Anzahl Attacken nachts	Anzahl Attacken tags	Kopfschmerz- index
Gesamtgruppe n = 27	r= ,157 p= ,444	r= ,478 p= ,014 **	r= ,158 p= ,441	r= ,342 p= ,088 *	r= -,060 p= ,771	r= ,274 p= ,176 *

(* signifikanter Gruppenunterschied bei $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

Gesamtkorrelation MOS-SS Schlafproblem Index mit mittlerer Schmerzintensität mit graphisch getrennten Gruppen SAS+, SAS- und B-FB- ist in Abbildung 9 dargestellt, ($r = ,589$, $p = ,002$).

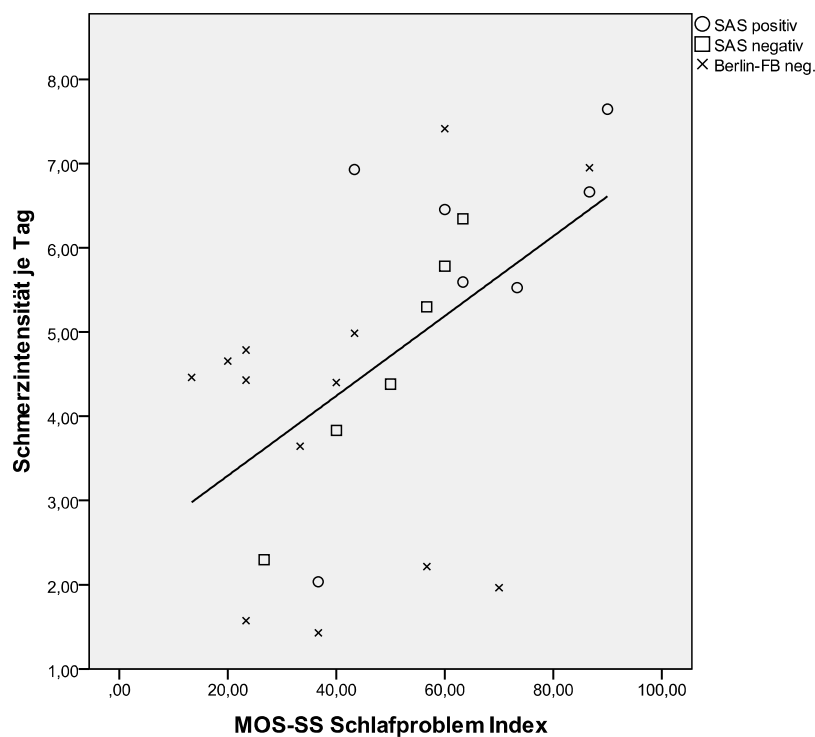


Abbildung 9: Gesamtkorrelation MOS-SS Schlafproblem Index mit Schmerzintensität mit Gruppenvergleich SAS+ / SAS- / B-FB-

5.3.3.4 SF-36 Allgemeiner Gesundheitszustand

Die Subskalenwerte der SF-36 Skala heben sich für alle drei Gruppen von den Normwerten der amerikanischen Bevölkerung, die für die Berechnung der SF-36 Subskalenwerte herangezogen werden, ab. Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich körperlicher Rollenfunktion (KORO): SAS+ versus SAS- $p = ,033$, hinsichtlich körperlicher Schmerzen (SCHM): SAS+ versus SAS- $p = ,031$ und hinsichtlich allgemeiner Gesundheit (AGES): SAS+ versus SAS- $p = ,008$ (siehe Abbildung 10).

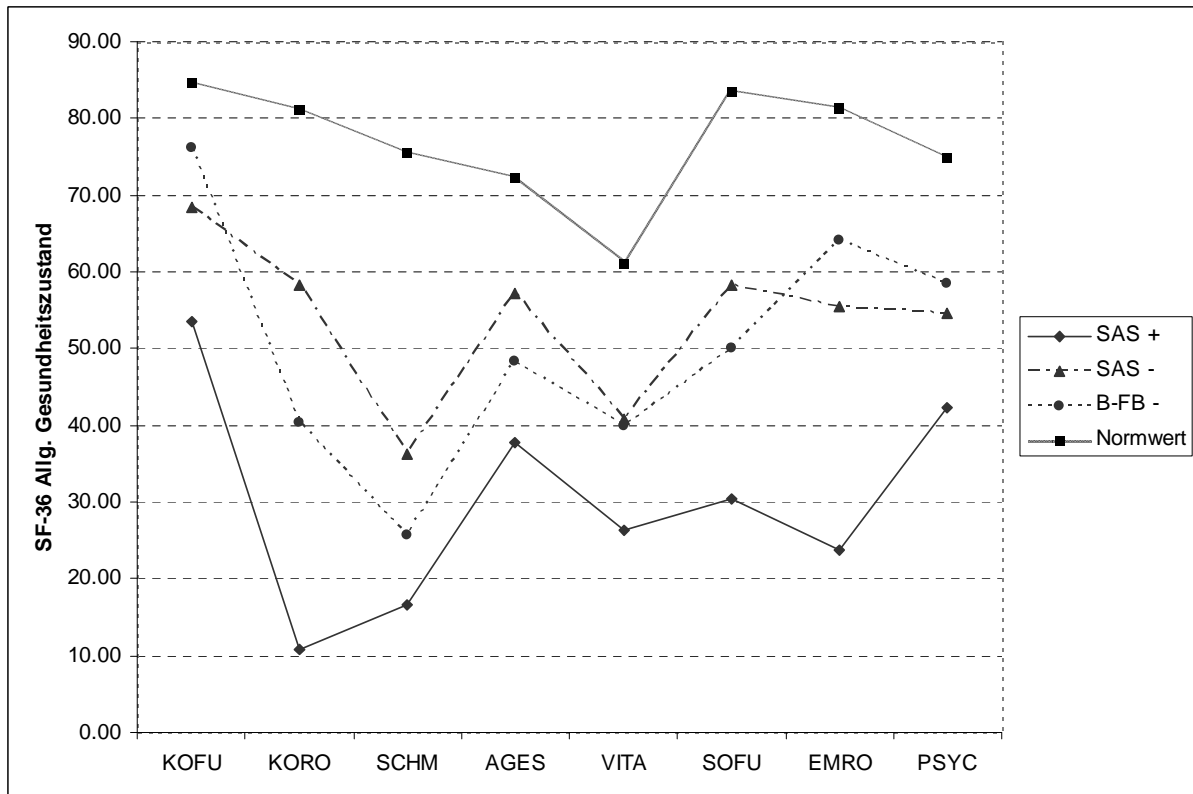


Abbildung 10: SF-36 Subskalenwerte im Vergleich SAS+ / SAS- / B-FB- Gruppe

Höhere Werte in der SF36 Skala spiegeln einen besseren Gesundheitszustand wider

KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KORO = körperliche Rollenfunktion, SCHM = Körperliche Schmerzen, AGES= Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA = Vitalität, SOFU = Soziale Funktionsfähigkeit, EMRO = Emotionale Rollenfunktion, PSYC = Psychisches Wohlbefinden.

Normwerte der amerikanischen Normstichprobe (vgl. SF-36 Auswertemanual, Hogrefe Verlag)

5.3.3.5 SCL-90-R Symptom-Checkliste

Die SAS+ Gruppe unterscheidet sich vom Normbereich (SCL-90-R Normstichprobe Erwachsene: *Derogatis LR (1986) SCL-90-R. Self-Report Symptom Inventory. In: Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (Hrsg), Internationale Skalen für Psychiatrie. Beltz, Weinheim*) in fünf von acht Subskalenwerten (normwerttransformierte Werte): „Somatisierung“ (SOMA), „Zwanghaftigkeit“ (ZWAN), „Depression“ (DEPR), „Ängstlichkeit“ (ANGS) und „Phobie“ (PHOB), die weiteren Subskalenwerte liegen im oberen Normbereich (50 ± 10). In der SAS- Gruppe liegt der Wert für „Zwanghaftigkeit“ (ZWAN) außerhalb des Normbereichs, die sieben weiteren Subskalenwerte liegen im oberen Normbereich. In der B-FB- Gruppe liegen die Angaben für zwei von acht Subskalen außerhalb des Normbereichs: „Somatisierung (SOMA) und „Ängstlichkeit“ (ANGS). Abbildung 11 zeigt die Subskalenwerte aufgeschlüsselt nach den drei Gruppen.

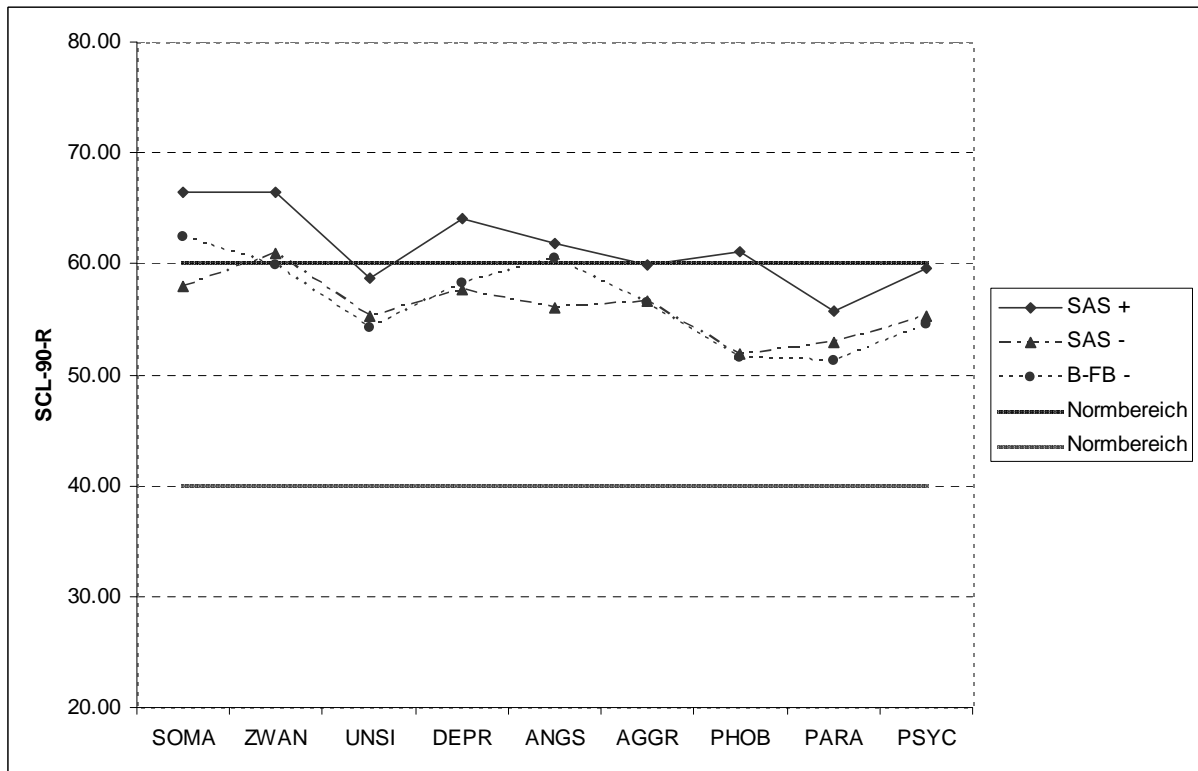


Abbildung 11: SCL-90-R transformierte Subskalenwerte im Vergleich der Gruppen SAS+ / SAS- / B-FB-

SOMA = Somatisierung, ZWAN = Zwanghaftigkeit, UNSI = Unsicherheit, DEPR = Depression, ANGS = Ängstlichkeit, AGGR = Aggressivität, PHOB = Phobie, PARA = Paranoides Denken, PSYCH = Psychisches Wohlbefinden.

5.4 Änderung der Cluster-Kopfschmerzen unter CPAP Behandlung

Bei acht Patienten wurde ein behandlungsbedürftiges SAS festgestellt. Von diesen acht Patienten haben drei die CPAP Behandlung für mindestens vier Wochen durchgeführt, fünf Patienten haben die Behandlung in den ersten Tagen abgebrochen. Eine Übersicht aus den vorhandenen PSG-Daten sowie die klinischen Charakteristika dieser acht Patienten sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Klinische und polysomnographische Daten der Clusterpatienten mit CPAP pflichtigem SAS

Fall	Alter (Jahre)	Geschlecht	BMI kg/m ²	C-KS seit (Jahren)	B-FB *	AHI (no/h)*	SE (%) *	O ₂ (%) *	Dauer der CPAP- Anwendung (Tage)
01	55	W	35,0	4	6	17,0	82,0	90,0	28
28	57	M	31,0	18	9	35,0	85,0	78,0	28
54	71	M	25	14	5	17,0	96,0	78,0	>40
25	38	M	26,1	9	7	#	#	88,6	< 7
33	69	W	25,0	2	4	38,0	#	64,0	< 7
34	43	M	29,0	16	9	20,4	56,0	89,0	< 7
37	36	M	36,1	6	5	57,8	#	74,0	< 7
38	51	M	26,1	2	5	14,1	85,0	79,0	< 7

* AHI = Apnoe-/Hypopnoe Index (Anzahl der Apnoen / Hypopnoen pro Stunde Schlaf) im Polysomnographie Befund; SE = Schlaffeffizienz (total sleep time (min.)/time in bed (min.)); O₂%= geringste Sauerstoffsättigung während der Nacht; # = keine vollständige polysomnographische Aufzeichnung vorhanden wegen Abbruch der Aufzeichnung nach nächtlichen Attacken

Die Auswirkung der CPAP Behandlung auf die Kopfschmerzparameter sind im Folgenden für drei Patienten (Pat.01, 28 und 54) beschrieben. Anhand der Daten kann festgestellt werden, dass Pat.28 und Pat.54 durch die CPAP Behandlung bezüglich Attackenfrequenz, Schmerzintensität, Anzahl der Attacken nachts und Kopfschmerz Index profitieren. Bei Pat.01 zeigen sich keine Verbesserungen bzgl. der Kopfschmerzsymptomatik unter CPAP Behandlung.

Tabelle 13 zeigt einen Überblick über die Veränderung der Kopfschmerzparameter vor und nach CPAP Behandlung.

Tabelle 13: Kopfschmerzparameter vor und unter CPAP Behandlung

Fall	CPAP Dauer (Tage)	Attackenfrequenz pro Tag			Schmerzintensität pro Tag			Anzahl Attacken nachts (über 14 Tage) (Summenwert)			Anzahl Attacken tags (über 14 Tage) (Summenwert)			Kopfschmerz Index pro Tag		
		vor CPAP *	unter CPAP **	unter CPAP ***	vor CPAP *	unter CPAP **	unter CPAP ***	vor CPAP *	unter CPAP **	unter CPAP ***	vor CPAP *	unter CPAP **	unter CPAP ***	vor CPAP *	unter CPAP **	unter CPAP ***
01	28	1,14	1,00	1,64	2,04	1,29	2,18	8,00	8,00	14,00	10,0	6,00	9,00	60,36	48,21	112,14
28	28	1,86	1,79	1,64	5,59	4,36	2,93	16,0	11,0	6,00	12,0	14,0	17,0	322,5	226,1	210,0
54	40	0,50	0,43	0,36	3,29	1,43	0,50	1,00	1,00	1,00	6,00	5,00	4,00	295,7	100,0	55,00

* vor CPAP 14 Tage Baseline Kopfschmerztagebuch, ** unter CPAP 14 Tage Kopfschmerztagebuch aus den Behandlungstagen Tag 1-14, *** unter CPAP 14 Tage Kopfschmerztagebuch aus den Behandlungstagen Tag 15-28

Zusammenfassend zeigt Abbildung 12 die Schmerzbelastung dargestellt als Kopfschmerzindex 14 Tage vor CPAP Behandlung und nach den ersten 14 Tagen (Woche 1+2) unter CPAP und weiteren 14 Tagen CPAP-Behandlung (Woche 3+4).

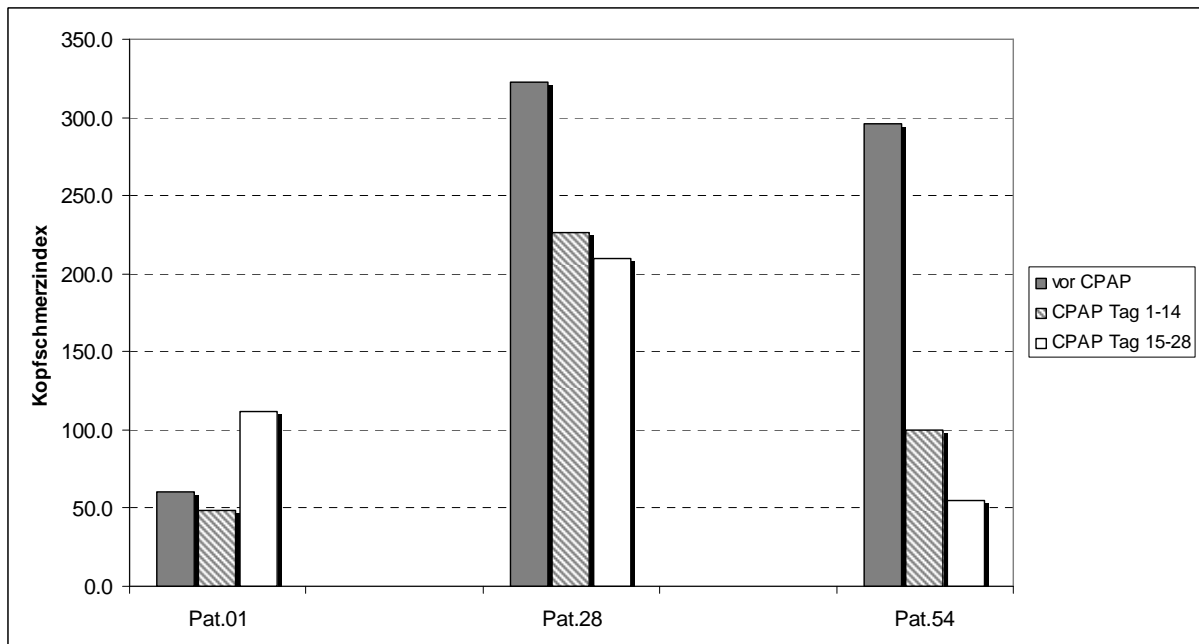


Abbildung 12: Kopfschmerzindex der drei CPAP-Patienten Pat.01, Pat.28, Pat.54 in den ersten 14 Tagen (Woche 1+2) vor CPAP und in den folgenden 28 Tagen (Woche 1+2 und Woche 3+4) unter CPAP

Zusammenfassend zeigt Abbildung 13 die mittlere Anzahl der Attacken pro Tag, getrennt nach Auftreten am Tage oder in der Nacht für die drei vorgestellten mit CPAP behandelten Cluster-Kopfschmerzpatienten.

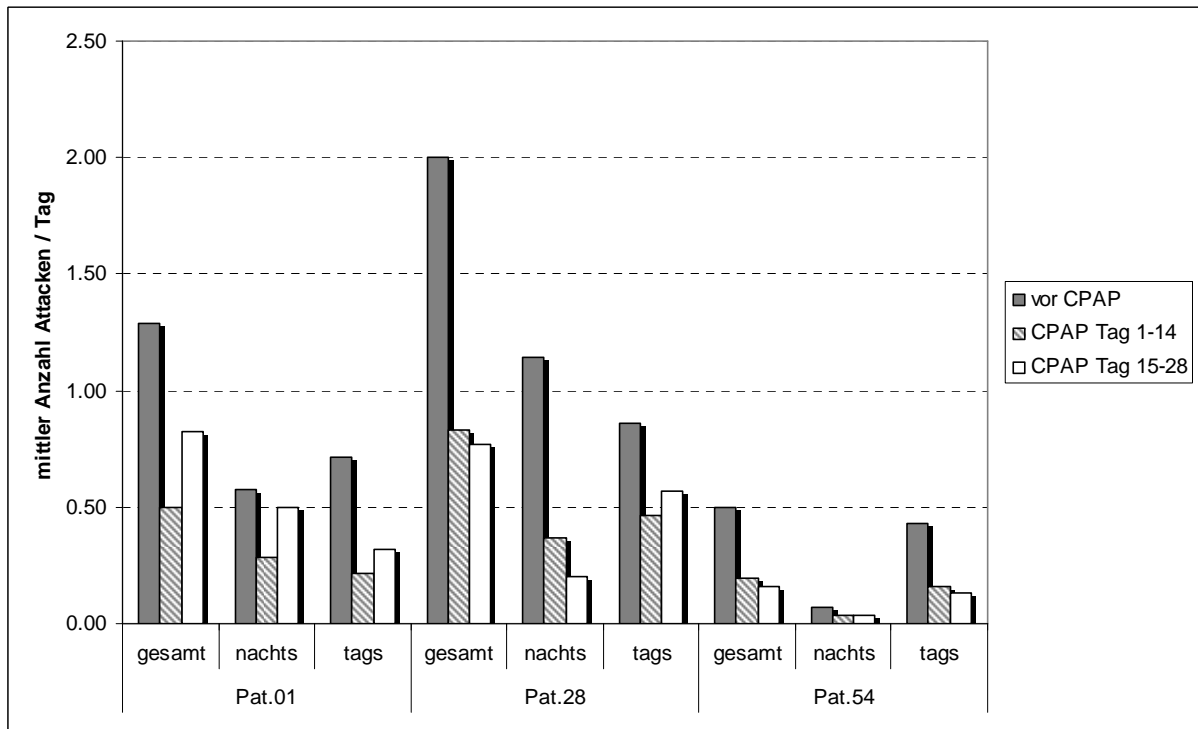


Abbildung 13: Mittlere Anzahl der Attacken pro Tag der drei CPAP-Patienten Pat.01, Pat.28, Pat.54 in den ersten 14 Tagen (Woche 1+2) vor CPAP und in den folgenden 28 Tagen (Woche 1+2 und Woche 3+4) unter CPAP

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

- 60 % der untersuchten chronischen Cluster-Kopfschmerzpatienten weisen einen Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom im Berlin-Diagnosescreening Fragebogen auf (B-FB+).
- B-FB+ Gruppe unterscheidet sich von B-FB- in einem signifikant erhöhten Body Mass- und MOS-SS Schlafproblem Index.
- In der B-FB+ Gruppe finden sich tendenziell erhöhte Werte in den Parametern der Kopfschmerzattacken, sowie über die Norm erhöhte Werte im BDI-II Score, in der Epworth Sleepiness Scale, im SF-36 zum Allgemeinen Gesundheitszustand und in der SCL-90-R Skala.
- BMI und BDI-II sind Einflussfaktoren, die sich auf Schmerzintensität und Anzahl der Attacken nachts auswirken: Kontrolle für BMI und BDI-II zeigt höhere Schmerzintensitäten und mehr nächtliche Attacken in der B-FB+ Risikogruppe im Vergleich zur B-FB- Gruppe.
- Innerhalb der Kopfschmerzparameter korreliert Schmerzintensität signifikant mit dem BDI-II Score und dem MOS-SS Schlafproblemindex.
- Die Patientengruppe mit polysomnographisch diagnostizierten Schlafapnoe Syndrom (SAS+ Gruppe) zeigt in den Kopfschmerzparametern tendenziell leicht erhöhte Werte in der Attackenfrequenz, der Schmerzintensität, der Anzahl der Attacken nachts und im Kopfschmerz Index im Vergleich zu der Gruppe, der polysomnographisch kein SAS diagnostiziert wurde (SAS-) und der Gruppe, die nach Berlin-Fragebogen Interview vom SAS Verdacht ausgeschlossen wurde (B-FB-).
- Die SAS+ Gruppe zeigt höhere Belastungen in der SF-36 Skala und SCL-90-R Skala im Vergleich zu den Gruppen SAS- und B-FB-.
- CPAP Behandlung über Vollgesichtsmaske ist für viele chronische Cluster-Kopfschmerzpatienten offensichtlich schwer tolerierbar.

Dennoch:

- CPAP Behandlung wirkt sich mildernd auf die Schmerzbelastung aus (verringertes Kopfschmerzindex nach 2 Wochen Behandlungsdauer bei zwei Patienten)
- Unter CPAP Behandlung zeigt sich bei zwei Patienten tendenziell eine Reduktion der nächtlichen Attackenfrequenz.

6 Diskussion

Cluster-Kopfschmerz ist eine seltene und mit außergewöhnlich heftigen Schmerzen verbundene Kopfschmerzerkrankung, deren Ursache(n) bislang nicht bekannt ist/sind. Die vorliegende Studie ist dazu angelegt, einen Beitrag zur Aufklärung der Erkrankungsursache und der präventiven Behandlung von Clusterattacken zu liefern. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob mittels einer erfolgreichen Schlafapnoe-Syndrom (SAS) Behandlung über CPAP Therapie Einfluss auf die Cluster-Kopfschmerzsymptomatik, d.h. eine Reduktion der Attackenfrequenz und eine Verringerung der Schmerzbelastung, erzielt werden kann.

6.1 Unterschiede chronischer und episodischer Cluster-Kopfschmerz

Allgemein bestätigen aus der Literatur bekannte Untersuchungen den Zusammenhang von Kopfschmerzen und Schlafstörung: Kopfschmerzen werden bei Patienten vielfach aus dem Schlaf heraus beobachtet (Evers 2011, Dodick et al. 2003). *Rains* beschreibt (2008) Schnarchen - ein Symptom für ein obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS) - als zusätzlichen Risikofaktor für Kopfschmerzen. Er führt dazu Daten aus einer Studie an, in der Schnarchende häufiger Kopfschmerzen beschreiben als Nicht-Schnarchende, beide Gruppen kontrolliert für Alter, BMI, Alkohol- und Tabakkonsum. Weitere Studien finden Schnarchen als einen Prädiktor für morgendliche Kopfschmerzen, bei denen 23,5% der Schnarchenden von regelmäßigen morgendlichen Kopfschmerzen berichteten, wobei Schnarchende mit OSAS von erhöhtem Auftreten (27,2%) berichteten als Schnarchende ohne OSAS (15,5%) (Chen et al. 2011).

Graff-Radford und Newman konnten (2004) bei 39 Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz in 80,64% ein obstruktives Schlafapnoe Syndrom zeigen. Die Autoren empfehlen eine Intervention mit CPAP oder einer entsprechenden Zahnschiene („dental device“). *Nobre et al.* fanden (2005) eine niedrigere Prävalenz von 31.3% (5/16) eines SAS bei episodischem C-KS Patienten. Eine Behandlung des SAS mit CPAP führte in dieser Studie bei zwei Patienten zu einer Verbesserung der Apnoe und der Cluster-Kopfschmerzen.

Studien zu Cluster-Kopfschmerz (C-KS) und Schlaf beschreiben hauptsächlich die episodische Kopfschmerzform (Barloese et al. 2012, Zaremba et al. 2012), für die chronische Form fehlen jedoch prospektive Studien. Daten zu episodischem C-KS wurden von *Kudrow und McGinthy* (1984) und *Kudrow und Kudrow* (1990) vorgelegt, die das Auftreten von Hypoxie, Hyperkapnie und einer Erhöhung des interkraniellen Druckes bei OSAS Patienten als Ursache für Kopfschmerzen

diskutieren. Bei Vorhandensein von nächtlichen Apnoen wird sowohl eine Trigger- als auch eine Aufrechterhaltungswirkung der Apnoen auf C-KS Attacken angenommen. Die Trigger- und Aufrechterhaltungswirkung von SAS zeigt sich in der Untersuchung von *Chervin und Zallek* (2000). Die Autoren postulieren, dass Hypoxien und der Beginn einer Clusterattacke zeitlich im Zusammenhang stehen, ausgelöst durch einen zentralen Mechanismus, der beide Ereignisse steuert.

Bei der Erforschung der Ursachen für die Entstehung der Schmerzen steht der Hypothalamus als oberstes Steuerungsorgan von Schlaf, Atmung und Schmerz im Fokus der pathophysiologischen Erklärungsmodelle. Möglicherweise gibt es Unterschiede zwischen der episodischen und der chronischen Form in Bezug auf die Entstehung und die Wechselwirkung von SAS und C-KS Attacken. Die Ergebnisse der in der Dissertation vorgestellten Untersuchung bestätigen die bereits vorliegenden Hinweise auf ein erhöhtes Vorkommen von SAS bei chronischem Cluster-Kopfschmerz (C-KS): 21 von den 34 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit chronischem C-KS haben nach Berlin-Fragebogenerhebung einen Verdacht auf SAS. In einem Fall konnte eine Verbesserung der Attackenfrequenz unter dauerhafter SAS Behandlung mit CPAP Therapie erreicht werden. Eine langfristige CPAP-Behandlung war jedoch für die meisten C-KS Patienten der Studie nicht tolerierbar. Zitat Pat.28: *„Es war mir nicht möglich das Beatmungsgerät aufzusetzen. Das Gefühl der Halterung war wie Nadelstiche.“* Ob für die Studienpatienten ein Zusammenhang zwischen SAS und Cluster-Kopfschmerz besteht, ließ sich daher nicht sicher nachweisen, die Hypothese kann aber auch nicht sicher abgelehnt werden. In zwei Literatur-Fallberichten wurde ein Wechsel der obstruktiven Apnoen zu zentralen Apnoen bei C-KS berichtet. Beide Publikationen berichten jeweils von einem chronischen und einem episodischen C-KS Patienten mit SAS und erfolgreicher CPAP Behandlung, bei denen die CPAP-Behandlung zu einer Abnahme der Attacken führte, wobei sich bei beiden Patienten die obstruktiven Apnoen zu zentralen Apnoen veränderten (Ludemann et al. 2001, Buckle et al. 1993). Neben diesen Einzelfallberichten zur Wirksamkeit von CPAP-Behandlung auf Cluster-Kopfschmerz fehlen weitere prospektive Studien. Ein Zusammenhang von chronischem C-KS und SAS kann in der vorliegenden Studie eindeutig festgestellt werden: wir finden bei 8 von 14 C-KS Patienten, die mit Verdacht auf SAS polysomnographisch untersucht wurden, ein behandlungsbedürftiges SAS (SAS+ Gruppe). Die vorliegenden Ergebnisse beschreiben ebenfalls Zusammenhänge zwischen nächtlichen Atemaussetzern und der Attackenfrequenz von Clusterattacken mit erhöhten Attackenfrequenzen und Schmerzintensitäten in der SAS+ Gruppe, kontrolliert für BMI und BDI. Zusätzlich bestätigen die Ergebnisse eine höhere Schlafproblematik in der SAS+ Gruppe der chronischen C-KS Patienten.

Aus den Ergebnissen lässt sich für zukünftige Studien folgern, dass es für die Untersuchung zum Zusammenhang von C-KS und SAS wichtig ist, kontrollierte Studien bei Patienten mit episodischem und chronischem C-KS durchzuführen. Dabei ist es ebenfalls wichtig zu klären, ob bei episodischem

C-KS ein Behandlungserfolg durch CPAP oder eine andere adäquate SAS Behandlung von einer Spontanremission durch Beendigung der episodischen Attackenphase unterschieden werden kann.

6.2 Studienlimitation

Für die vorliegende Studie wurde der Berlin-Fragebogen (B-FB) zur Evaluierung eines möglichen SAS verwendet. Der B-FB ist ein international häufig gebrauchtes Screening Instrument, um das Risiko eines Schlafapnoe-Syndroms abschätzen zu können, validiert von *Netzer et al.* (1999) mit einer Sensitivität von 0,86 und Spezifität von 0,77 bei AHI-Index von ≥ 5 (no/h). Die Verwendung dieses SAS Diagnose Screening Fragebogens stellt einen möglichen limitierenden Faktor für die Studie dar, denn das Konzept des B-FBs, entwickelt auf einer Konferenz von Pulmologen, Schlafmedizinern und Allgemeinärzten zur Erfassung eines SAS Risikos vor Anästhesie, ist nicht validiert für ein SAS Screening bei Cluster-Kopfschmerz Patienten. Fragen zur Tagesmüdigkeit („Wie oft fühlen Sie sich morgens nach dem Aufstehen schon wie gerädert?“ und „Fühlen Sie sich müde, schlapp, abgespannt oder nicht voll leistungsfähig?“) werden in der Regel von Clusterpatienten mit nächtlichen Attacken positiv gewertet, auch wenn die Tagesmüdigkeit nicht von nächtlichen Schlaf- oder Atemstörungen herrührt. Ein erhöhtes Scoring in dieser Kategorie kann dazu führen, dass der B-FB mögliche falsch positive SAS Verdachtsdiagnosen liefert. Dennoch ist der B-FB das bislang beste Screening Instrument, wenn auch die Spezifität nicht zufrieden stellend ist (*Abrishami et al.* 2010). Es existieren weitere standardisierte Interviewverfahren, mit denen schlafmedizinische Störungen erfasst werden können, z.B. Wisconsin Questionnaire (*Young et al.* 1993), der nur einen Teilbereich der Fragen des B-FB befragt. Eine schlafmedizinische Abklärung mit kardiorespiratorischer Polysomnographie können sie alle nicht ersetzen und so bleiben die Screening Ergebnisse des B-FB „suboptimal“ (*Hrubos-Strom et al.* 2011).

6.3 Gründe für Studienabbruch

Der Studienverlauf und die –ergebnisse zeigen, dass es für die Behandlung von chronischem Cluster-Kopfschmerz wichtig ist, die mögliche Komorbidität Schlafapnoe Syndrom zu erfassen und bei positivem Befund mit geeigneten Maßnahmen zu behandeln. Abbruchgründe, die auf die psychischen Belastungen der C-KS Patienten zurück zu führen sind, sind ebenfalls wichtig zu betrachten. Die Analyse von Abbruchgründen der Patienten kann wichtige Hinweise darauf geben, was bei der Planung zukünftiger Studien mit chronischen Clusterpatienten zu berücksichtigen wichtig ist. Ein möglicher Abbruchgrund kann im Studiendesign begründet liegen. Die vorliegende Studie war als Datenerhebungsstudie konzipiert, nicht als interventionelle Studie, was für die

meisten Patienten bedeutete, dass ein Kontakt per Telefon stattfand ohne den persönlichen Arzt-Patienten-Kontakt. Dies kann ein möglicher Abbruchgrund sein kann.

Um die Ergebnisse aus dem B-FB Screening zu verifizieren und auch um die Compliance zu erhöhen wäre eine polysomnographische Untersuchung im studieneigenen Schlaflabor sinnvoll gewesen, die Finanzierung polysomnographischer Untersuchungen war aus Eigenmitteln bzw. Spenden jedoch nicht möglich. Die diagnostische SAS Abklärung erfolgte in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Hausärzten, Lungenfachärzten und wohnortnahen Schlaflaboren nach BUB Richtlinien (BUB-Richtlinien 2004). Patienten konnten ohne Angabe von Gründen die Studie jederzeit abbrechen. Einige Patienten gaben als Abbruchgrund an, dass die erforderlichen Untersuchungen (Hausarztkonsultation, ambulante Polygraphie über den Lungenfacharzt + Polysomnographie im Schlaflabor) als zusätzliche Belastung empfunden wurden, da zum Teil langen Wartezeiten für die Terminierung der Schlaflaboruntersuchungen in Kauf zu nehmen waren.

Die Standard Behandlungsmethode mit CPAP-Gerät und Vollgesichtsmaske wurde von der überwiegenden Zahl unserer Patienten nur schwer bzw. nicht toleriert. Bei diesen Patienten ist möglicherweise eine sorgfältigere Anpassung und intensivierte ärztliche Betreuung zur Gewährleistung der Behandlungscompliance erforderlich. Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung, Entwicklung geeigneter Beatmungsmasken, der Einsatz von nasopharyngealen Stents oder Protrusionsschienen als Alternative zu CPAP Therapie kommen in Betracht. Auch komplementär medizinische Verfahren, wie sie in einer Auflistung bei *Bilchik* (2004) für Cluster-Kopfschmerz zu finden sind, sollten mit den Patienten im Einzelnen besprochen werden. Der Bedarf nach Aufklärung in diesem Bereich ist hoch und die Motivation zur Verwendung komplementär medizinischer Verfahren ist aufgrund der medikamentösen Belastung mit ungenügendem Erfolg bei chronischen Schmerzen hoch (Gaul et al. 2011). Möglicherweise kann sich auch die prophylaktische Gabe von nächtlichem Sauerstoff über eine sog. Nasenbrille vorbeugend gegen nächtliche Sauerstoffentsättigungen und hierdurch getriggerte oder in ihrer Intensität verstärkte Cluster-Kopfschmerzattacken positiv auswirken und als Präventivmaßnahme eingesetzt werden. Die Analyse der von den Patienten genannten Abbruchgründe für die CPAP Behandlung stellt in den Vordergrund, dass die Patienten die Maske nicht tolerieren konnten.

6.4 Psychische Komorbiditäten

Ebenso ist es wichtig, psychische Komorbiditäten in Betracht zu ziehen, die zu Studienabbrüchen führen, den Behandlungserfolg beeinträchtigen können und die zusätzliche Behandlungsmethoden erforderlich machen. Die vorgestellten Studienergebnisse weisen auf eine zusätzliche psychische Belastung bei C-KS Patienten mit SAS hin, was sich aus den Angaben sowohl im SF-36 als auch SCL-

90-R für die SAS+ Gruppe schließen lässt, bei der die Werte jeweils außerhalb des Normbereichs für altersvergleichbare Gesunde liegen. Auffällig ist ein erhöhter BDI-II Score in der SAS+ Gruppe, was allgemein oder durch die SAS Komorbidität begründet sein kann. Der erhöhte MOS Schlafproblemindex der SAS+ Gruppe hängt mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der Zusatzbelastung durch das SAS zusammen, ein erhöhter BMI-Index erhöht die Wahrscheinlichkeit für SAS. Psychische Komorbiditäten von C-KS verdienen Beachtung, denn sie verschlechtern den Behandlungserfolg in Bezug auf die Schmerzen. Eng verbunden mit einer hohen Attackenfrequenz, Medikamenten- sowie Nikotingebrauch, Übergewicht, belastenden Lebensereignissen und Schlafapnoesyndrom / Schnarchen haben psychische und psychiatrische Komorbiditäten als mögliche Risikofaktoren einer Chronifizierung von Schmerzen hohe Bedeutung. Psychiatrische Komorbiditäten bei Kopfschmerzpatienten sind sehr häufig und zahlreiche klinische und epidemiologische Studien zeigen konsistent einen Zusammenhang zwischen affektiven Störungen sowie Angststörungen und Kopfschmerzen (Felbinger et al. 2009, Page et al. 2004, Zwart et al. 2003).

Schmerz dient im biologischen Sinne als Warnsignal und bewirkt Angst und Beunruhigung und gleichzeitig eine Aktivierung von Hirnregionen, die in Situationen der Verteidigung aktiviert sind, um durch aktuelle Verhaltensänderungen Gefahren vom Körper abzuwenden. Es ist bekannt, dass eine ängstliche Erwartungshaltung die Empfindung von Schmerzen verstärken kann. Hierbei zeigen Probanden eine Aktivierung von insulären, zingulären und hippokampalen Hirnarealen, die umso stärker ausfällt, je größer die Angst vor den nicht einzuschätzenden Schmerzreizen ist (Valet et al. 2010). In einer Studie von *Sancisi et al.* (2010) zeigen 45 Patienten mit chronischem Kopfschmerz (42.9%) psychiatrische Komorbiditäten (Angststörung und/oder Depression) im Vergleich zu 27 episodischen Kopfschmerzpatienten (26.5%). *Jürgens et al.* (2011) haben für C-KS Patienten erhöhte Symptome psychiatrischer Komorbiditäten mit Anzeichen von Depression und Agoraphobie sowie suizidalen Tendenzen berichtet.

6.5 Ausblick

Im Studienzeitraum konnten 57 C-KS Patienten eingeschlossen werden, dabei wirkt sich die Patientenzahl limitierend auf die Gesamtaussage der Studie aus. Für eine sichere statistische Überprüfung der Hypothesen ist eine größere Patientenanzahl erforderlich. Auf die Studienausschreibung mit dem Titel: „Cluster-Kopfschmerz und nächtliche Atemstörungen“ meldeten sich möglicherweise keine Patienten, bei denen ein SAS (verbunden mit Hypertonie, Übergewicht, Schnarchen) bereits diagnostiziert war, so dass eine Unterschätzung der Häufigkeit dieser Problematik bei C-KS nicht auszuschließen ist. Dies könnte einen Selektionsbias bedeuten. Daten und Erfahrungsberichte dieser Patienten wären eine wichtige Ergänzung zu den vorgestellten

Studienergebnissen. Daher kann es nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht repräsentativ auf die Gesamtpopulation der chronischen C-KS übertragbar sind. Welche Auswirkungen eine CPAP Therapie auf die Attackenfrequenz und Schmerzintensität bei chronischen Cluster-Kopfschmerz Patienten mit Schlafapnoe Syndrom hat, konnte beispielhaft an drei Patienten vorgestellt werden. Im Hinblick auf zukünftige Studien ist es wichtig zu überlegen, wie einerseits die Rekrutierungszahl erhöht und wie die Studienakzeptanz vermehrt werden kann, ebenso welche geeigneten Alternativbehandlungsoptionen der SAS Behandlung für chronische Cluster-Kopfschmerz Patienten einsetzbar sind.

7 Zusammenfassung

Mit einer Prävalenz von 0,1-0,4% ist Cluster-Kopfschmerz (C-KS) eine der schwersten neurologischen Erkrankungen, die im Kopfschmerzsbereich bekannt sind. Zirkadianer Rhythmus, annuale Periodizität, vielfach aus dem Schlaf heraus auftretend, und nächtliche Atemereignisse kennzeichnen die plötzlich auftretenden bis zur maximalen Schmerzstärke ansteigenden, zum Teil täglichen, Attacken. Eine der häufigsten Schlaf-bezogenen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 3-4% ist das Schlafapnoe-Syndrom (SAS). Ergebnisse einer Studie an 37 Patienten mit episodischen C-KS zeigte ein 8-fach erhöhtes Risiko für SAS im Vergleich zur Kontrollgruppe. Positive Effekte einer CPAP-Therapie zur Behandlung des SAS auf die Häufigkeit und Schwere von C-KS sind in Fallberichten beschrieben, systematische prospektive Studien fehlen jedoch. Der Einfluss hypothalamischer Strukturen auf die zirkadiane Rhythmik, neuroendokrinologische Aktivität und Atmung wird heute als schmerz generierend angesehen.

Die aktuelle Studie untersucht die Häufigkeit und Bedeutung eines SAS bei Patienten mit chronischem C-KS mittels Berlin-Fragebogen (B-FB) und Einfluss von CPAP-Therapie auf die Kopfschmerz-Attackenfrequenz.

An 57 Patienten mit Diagnose chronischer C-KS >1 Jahr wurde der B-FB erhoben, der die wichtigsten SAS-Symptome befragt: Schnarchverhalten und Atempausen, Tagesschläfrigkeit, Bluthochdruck und Übergewicht. Des Weiteren wurden Kopfschmerztagebücher mit Angaben zur Attackenstärke, -dauer, -zeit und folgende Skalen erhoben: Beck Depressions-Inventar (BDI-II), Epworth Sleepiness Scale (ESS), MOS Sleep Scale, SF-36 und SCL-90-R. Standardpolysomnographie und gegebenenfalls CPAP-Therapie wurden eingeleitet.

62 % der Patienten (n=21) zeigten im B-FB Interview einen Verdacht auf SAS, 38 % (n=13) waren B-FB negativ. Bei den B-FB positiven Patienten waren BMI ($p=.003$; $28,3 \pm 3,9$ vs. $24,3 \pm 2,8$) und Schlafproblemindex der MOS Sleep Scale erhöht, verglichen mit den B-FB Negativen ($p=.014$; $59,3 \pm 18,9$ vs. $40,8 \pm 21,9$). Keine Unterschiede zeigten sich hinsichtlich Attackenfrequenz, Schmerzintensität und Zeitpunkt der Attacken, ESS-, SCL-90-R- und SF-36-Scores.

Die Ergebnisse weisen auf ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Schlafapnoe-Syndrom bei chronischem C-KS hin. SAS-positive Patienten zeigen etwas höhere Depressionswerte und höhere psychische Belastungen als SAS-negative Patienten, jedoch unterscheiden sich bei den Patientengruppen weder Attacken-Intensität noch -Zeitpunkt. Über Auswirkungen einer CPAP-Behandlung kann keine abschließende Aussage getroffen werden, da die Vollgesichtsmaske von den Patienten mit C-KS offenbar nicht toleriert wurde.

8 Literatur

1. Abrishami, A., Khajehdehi, A., and Chung, F. (2010): A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea, *Can J Anaesth* 57, 423-438.
2. Akerman, S., Holland, P. R., Lasalandra, M. P., and Goadsby, P. J. (2009): Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents, *Headache* 49, 1131-1143.
3. Alberti, A. (2006): Headache and sleep, *Sleep Med Rev* 10, 431-437.
4. Allais, G., Bussone, G., D'Andrea, G., Moschiano, F., d'Onofrio, F., et al. (2011): Almotriptan 12.5 mg in menstrually related migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Cephalalgia* 31, 144-151.
5. Ashkenazi, A., and Schwedt, T. (2011): Cluster headache--acute and prophylactic therapy, *Headache* 51, 272-286.
6. Badami, V. M., Rice, C. D., Lois, J. H., Madrecha, J., and Yates, B. J. (2010): Distribution of hypothalamic neurons with orexin (hypocretin) or melanin concentrating hormone (MCH) immunoreactivity and multisynaptic connections with diaphragm motoneurons, *Brain Res* 1323, 119-126.
7. Bahra, A., May, A., and Goadsby, P. J. (2002): Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications, *Neurology* 58, 354-361.
8. Barloese, M., Jennum, P., Knudsen, S., and Jensen, R. (2012): Cluster headache and sleep, is there a connection? A review, *Cephalalgia*
<http://cep.sagepub.com/content/early/2012/03/06/0333102412441090>.
9. Baumber, L., Sjostrand, C., Leone, M., Harty, H., Bussone, G., et al. (2006): A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort, *Neurology* 66, 1888-1893.
10. Beck, A. T., and Beamesderfer, A. (1974): Assessment of depression: the depression inventory, *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 7, 151-169.
11. Becker, P., Jürgensen, R., and Rüddel, H. (2002): Eignen sich die SCL-90-R sowie drei Persönlichkeitsfragebogen für die Differentialdiagnostik von Patienten aus unterschiedlichen diagnostischen Kategorien?, *Zeitschrift für klinische Psychologie und Psychotherapie*, Hogrefe-Verlag Göttingen 31, 272-283.
12. Behrends, J. C. (2010): Physiologie, Dr. med. Alexander Bob, Dr. med. Konstantin Bob ed., Thieme Verlag Stuttgart, Duale Reihe.
13. Bilchik, T. R. (2004): A review of nonvalidated and complementary therapies for cluster headache, *Curr Pain Headache Rep* 8, 157-161.

14. Bitter, T., Horstkotte, D., and Oldenburg, O. (2011): [Sleep disordered breathing and cardiac arrhythmias: mechanisms, interactions, and clinical relevance], *Dtsch Med Wochenschr* 136, 431-435.
15. Bloch, K. E., Schoch, O. D., Zhang, J. N., and Russi, E. W. (1999): German version of the Epworth Sleepiness Scale, *Respiration* 66, 440-447.
16. Bonavita, V., and De Simone, R. (2011): Pain as an evolutionary necessity, *Neurol Sci* 32 Suppl 1, S61-66.
17. Bruera, O., Sances, G., Leston, J., Levin, G., Cristina, S., et al. (2008): Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches: evaluation during sleep and waking, *Funct Neurol* 23, 77-81.
18. BUB-Richtlinien. (2004) Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden In *SGB V, §135, Abs.1*
19. Buckle, P., Kerr, P., and Kryger, M. (1993): Nocturnal cluster headache associated with sleep apnea. A case report, *Sleep* 16, 487-489.
20. Bullinger, M. (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment, *Soc Sci Med* 41, 1359-1366.
21. Bullinger, M., Kirchberger, I., and Ware, J. (1995): Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 3, 21-36.
22. Bullinger, M., Alonso, J., Apolone, G., Leplege, A., Sullivan, M., et al. (1998): Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment, *J Clin Epidemiol* 51, 913-923.
23. Bullinger, M., and Kirchberger, I. (1998): SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung, Göttingen: Hogrefe.
24. Bussone, G., and Rapoport, A. (2010): Acute and preventive treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias, *Handb Clin Neurol* 97, 431-442.
25. Capobianco, D. J., and Dodick, D. W. (2006): Diagnosis and treatment of cluster headache, *Semin Neurol* 26, 242-259.
26. Cevoli, S., Pizza, F., Grimaldi, D., Nicodemo, M., Favoni, V., et al. (2011): Cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels during the active period of cluster headache, *Cephalalgia* 31, 973-976.
27. Chen, P. K., Fuh, J. L., Lane, H. Y., Chiu, P. Y., Tien, H. C., et al. (2011): Morning headache in habitual snorers: frequency, characteristics, predictors and impacts, *Cephalalgia* 31, 829-836.
28. Chervin, R. D., Zallek, S. N., Lin, X., Hall, J. M., Sharma, N., et al. (2000): Sleep disordered breathing in patients with cluster headache, *Neurology* 54, 2302-2306.
29. Cohen, A. S., and Kaube, H. (2004): Rare nocturnal headaches, *Curr Opin Neurol* 17, 295-299.

-
30. Cohen, A. S., Burns, B., and Goadsby, P. J. (2009): High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial, *JAMA* 302, 2451-2457.
 31. Dempsey, J. A., Veasey, S. C., Morgan, B. J., and O'Donnell, C. P. (2010): Pathophysiology of sleep apnea, *Physiol Rev* 90, 47-112.
 32. Diener, H.-C. (2008): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen, Georg Thieme Verlag.
 33. Diener, H. C., Eikermann, A., Limmroth, V., and Katsarava, Z. (2003): Oh, Schmerz lass nach?, *Essener Unikate* 22, 60-67.
 34. Dodick, D. W., Rozen, T. D., Goadsby, P. J., and Silberstein, S. D. (2000): Cluster headache, *Cephalalgia* 20, 787-803.
 35. Dodick, D. W., Eross, E. J., Parish, J. M., and Silber, M. (2003): Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache, *Headache* 43, 282-292.
 36. Duchna, H. W. (2006): [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)], *Pneumologie* 60, 568-575.
 37. Evers, S. (2011): Headache and sleep: The missing links, *Cephalalgia* 31, 643-644.
 38. Fanciullacci, M. (2006): When cluster headache was called histaminic cephalalgia (Horton's headache), *J Headache Pain* 7, 231-234.
 39. Favier, I., Haan, J., and Ferrari, M. D. (2005): Chronic cluster headache: a review, *J Headache Pain* 6, 3-9.
 40. Felbinger, J., Reinisch, V. M., Sostak, P., Wallasch, T. M., Diener, H. C., et al. (2009): [Anxiety and depression in headache patients. The example of managed care of chronic headache patients in Bavaria], *Schmerz* 23, 33-39.
 41. Fischera, M., Marziniak, M., Gralow, I., and Evers, S. (2008): The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies, *Cephalalgia* 28, 614-618.
 42. Fletcher, E. C. (2000): Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure, *Respir Physiol* 119, 189-197.
 43. Francis, G. J., Becker, W. J., and Pringsheim, T. M. (2010): Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache, *Neurology* 75, 463-473.
 44. Franke, G. H. (2002): SCL-90-R: Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis. Deutsche Version, 2. Aufl. , Beltz Test, Göttingen.
 45. Gaul, C., Gantenbein, A. R., Buettner, U. W., Ettlin, D. A., and Sandor, P. S. (2008): Orofacial cluster headache, *Cephalalgia* 28, 903-905.
 46. Gaul, C., Diener, H. C., and Muller, O. M. (2011): Cluster headache: clinical features and therapeutic options, *Dtsch Arztebl Int* 108, 543-549.

-
47. Gaul, C., Schmidt, T., Czaja, E., Eismann, R., and Zierz, S. (2011): Attitudes towards complementary and alternative medicine in chronic pain syndromes: a questionnaire-based comparison between primary headache and low back pain, *BMC Complement Altern Med* 11, 89.
 48. Gestreau, C., Bevenegut, M., and Dutschmann, M. (2008): The dual role of the orexin/hypocretin system in modulating wakefulness and respiratory drive, *Curr Opin Pulm Med* 14, 512-518.
 49. Goadsby, P. J., and Lipton, R. B. (1997): A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases, *Brain* 120 (Pt 1), 193-209.
 50. Goadsby, P. J., Cittadini, E., Burns, B., and Cohen, A. S. (2008): Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments, *Curr Opin Neurol* 21, 323-330.
 51. Goadsby, P. J., and Cohen, A. S. (2008): [Pathophysiology and treatment of trigeminal autonomic cephalalgias], *Schmerz* 22 Suppl 1, 7-10.
 52. Graff-Radford, S. B., and Newman, A. (2004): Obstructive sleep apnea and cluster headache, *Headache* 44, 607-610.
 53. Graff-Radford, S. B., and Teruel, A. (2009): Cluster headache and obstructive sleep apnea: are they related disorders?, *Curr Pain Headache Rep* 13, 160-163.
 54. Halker, R., Vargas, B., and Dodick, D. W. (2010): Cluster headache: diagnosis and treatment, *Semin Neurol* 30, 175-185.
 55. Ham, L. P., Andrasik, F., Packard, R. C., and Bundrick, C. M. (1994): Psychopathology in individuals with post-traumatic headaches and other pain types, *Cephalalgia* 14, 118-126.
 56. Hardt, J., and Brahler, E. (2007): [Symptom checklists in patients with chronic pain], *Schmerz* 21, 7-10, 12-14.
 57. Hautzinger, M. (1991): [The Beck Depression Inventory in clinical practice], *Nervenarzt* 62, 689-696.
 58. Hautzinger, M., Bauer, M., Worall, H., and Keller, F. (1994): Beck Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. , Testhandbuch. Bern: Huber.
 59. Hays, R. D., Martin, S. A., Sesti, A. M., and Spritzer, K. L. (2005): Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure, *Sleep Med* 6, 41-44.
 60. Herzberg, P. Y., and Goldschmidt, S. (2008): Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision, report *Psychologie* 33, 301-302.
 61. Hessel, A., Schumacher, J., Geyer, M., and Brähler, E. (2001): Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe, *Diagnostica* 47, 27-39.
 62. Holland, P., and Goadsby, P. J. (2007): The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches, *Headache* 47, 951-962.

63. Holland, P. R., and Goadsby, P. J. (2009): Cluster headache, hypothalamus, and orexin, *Curr Pain Headache Rep* 13, 147-154.
64. Horton, B. P., Lean, A. R. M., and Graig, W. M. (1939): A new syndrome of vascular headache: results of treatment with histamine. Preliminary report, *Mayo Clin Proc* 14, 257-260.
65. Hrubos-Strom, H., Randby, A., Namtvedt, S. K., Kristiansen, H. A., Einvik, G., et al. (2011): A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP), *J Sleep Res* 20, 162-170.
66. ICHD-II, I. H. S. (2004): Part One: The Primary Headaches, *Cephalalgia* 24, 24-135.
67. Johns, M. W. (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale, *Sleep* 14, 540-545.
68. Jürgens, T. P. (2011): Corrigendum: Impairment in episodic and chronic cluster headache, *Cephalalgia* 31, 766.
69. Jürgens, T. P., Gaul, C., Lindwurm, A., Dresler, T., Paelecke-Habermann, Y., et al. (2011): Impairment in episodic and chronic cluster headache, *Cephalalgia* 31, 671-682.
70. Jürgens, T. P., Paulus, W., Tronnier, V., Gaul, C., Lampl, C., et al. (2011) Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen, In *AWMF-Register 062/008 – Therapieempfehlungen Neuromodulation bei primären Kopfschmerzen*, (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/062-008l_S1_Einsatz_neuromodulierender_Verfahren_bei_primären_Kopfschmerzen_2011-08.pdf).
71. Katsarava, Z., Obermann, M., Yoon, M. S., Dommès, P., Kuznetsova, J., et al. (2007): Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany, *Cephalalgia* 27, 1014-1019.
72. Katsarava, Z., Dzagnidze, A., Kukava, M., Mirvelashvili, E., Djibuti, M., et al. (2009): Prevalence of cluster headache in the Republic of Georgia: results of a population-based study and methodological considerations, *Cephalalgia* 29, 949-952.
73. Kudrow, L. (1980): *Cluster Headache: Mechanisms and Management*, New York: Oxford University Press.
74. Kudrow, L., McGinty, D. J., Phillips, E. R., and Stevenson, M. (1984): Sleep apnea in cluster headache, *Cephalalgia* 4, 33-38.
75. Kudrow, L., and Kudrow, D. B. (1990): Association of sustained oxyhemoglobin desaturation and onset of cluster headache attacks, *Headache* 30, 474-480.
76. Kudrow, L. (1994): The pathogenesis of cluster headache, *Curr Opin Neurol* 7, 278-282.
77. Kudrow, L., and Kudrow, D. B. (1994): Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine, *Headache* 34, 400-407.
78. Kuhner, C., Burger, C., Keller, F., and Hautzinger, M. (2007): [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples], *Nervenarzt* 78, 651-656.

-
79. Leone, M., Proietti Cecchini, A., Franzini, A., Broggi, G., Cortelli, P., et al. (2008): Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache, *Cephalalgia* 28, 787-797; discussion 798.
 80. Leone, M., Cecchini, A. P., Franzini, A., and Bussone, G. (2011): Neuromodulation in drug-resistant primary headaches: what have we learned?, *Neurol Sci* 32 Suppl 1, S23-26.
 81. Leone, M., Franzini, A., Proietti Cecchini, A., Mea, E., Broggi, G., et al. (2011): Management of chronic cluster headache, *Curr Treat Options Neurol* 13, 56-70.
 82. Leroux, E., and Ducros, A. (2008): Cluster headache, *Orphanet J Rare Dis* 3, 20-31.
 83. Leroux, E., Valade, D., Taifas, I., Vicaut, E., Chagnon, M., et al. (2011): Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol* 10, 891-897.
 84. Limmroth, V., Katsarava, Z., Liedert, B., Guehring, H., Schmitz, K., et al. (2001): An in vivo rat model to study calcitonin gene related peptide release following activation of the trigeminal vascular system, *Pain* 92, 101-106.
 85. Loder, E. (2005): Cluster headache from the patient's point of view, *Curr Pain Headache Rep* 9, 120-125.
 86. Ludemann, P., Frese, A., Happe, S., and Evers, S. (2001): Sleep disordered breathing in patients with cluster headache, *Neurology* 56, 984.
 87. Martinez, D., Cataldo Breitenbach, T., Santos Lumertz, M., Lerias Alcantara, D., Sicca da Rocha, N., et al. (2010): Repeating administration of Epworth Sleepiness Scale is clinically useful, *Sleep Breath* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063794>.
 88. May, A., Bahra, A., Buchel, C., Frackowiak, R. S., and Goadsby, P. J. (1998): Hypothalamic activation in cluster headache attacks, *Lancet* 352, 275-278.
 89. May, A., Ashburner, J., Buchel, C., McGonigle, D. J., Friston, K. J., et al. (1999): Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome, *Nat Med* 5, 836-838.
 90. May, A. (2004) Leitlinie Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen Trigemino-Autonomem Kopfschmerzen, In *May et al. DMKG-Leitlinien- TAC, - Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft -*.
 91. May, A., Leone, M., Afra, J., Linde, M., Sandor, P. S., et al. (2006): EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias, *Eur J Neurol* 13, 1066-1077.
 92. May, A., Leone, M., Boecker, H., Sprenger, T., Juergens, T., et al. (2006): Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography, *J Neurosci* 26, 3589-3593.
 93. May, A. (2008): Hypothalamic deep-brain stimulation: target and potential mechanism for the treatment of cluster headache, *Cephalalgia* 28, 799-803.
 94. May, A., and Jürgens, T. P. (2011): [Therapeutic neuromodulation in primary headaches], *Nervenarzt* 82, 743-752.

95. Miletin, M. S., and Hanly, P. J. (2003): Measurement properties of the Epworth sleepiness scale, *Sleep Med* 4, 195-199.
96. Mitsikostas, D. D., Vikelis, M., and Viskos, A. (2008): Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome, *Cephalalgia* 28, 139-143.
97. Morelli, N., Pesaresi, I., Cafforio, G., Maluccio, M. R., Gori, S., et al. (2009): Functional magnetic resonance imaging in episodic cluster headache, *J Headache Pain* 10, 11-14.
98. Nath Zallek, S., and Chervin, R. D. (2000): Improvement in cluster headache after treatment for obstructive sleep apnea, *Sleep Med* 1, 135-138.
99. Netzer, N. C., Stoohs, R. A., Netzer, C. M., Clark, K., and Strohl, K. P. (1999): Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome, *Ann Intern Med* 131, 485-491.
100. Netzer, N. C., Hoegel, J. J., Loubé, D., Netzer, C. M., Hay, B., et al. (2003): Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care, *Chest* 124, 1406-1414.
101. Nilsson Remahl, A. I., Ansjon, R., Lind, F., and Waldenlind, E. (2002): Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study, *Cephalalgia* 22, 730-739.
102. Nobre, M. E., Leal, A. J., and Filho, P. M. (2005): Investigation into sleep disturbance of patients suffering from cluster headache, *Cephalalgia* 25, 488-492.
103. Orem, J. M., Lovering, A. T., and Vidruk, E. H. (2005): Excitation of medullary respiratory neurons in REM sleep, *Sleep* 28, 801-807.
104. Page, L. A., Howard, L. M., Husain, K., Tong, J., Dowson, A. J., et al. (2004): Psychiatric morbidity and cognitive representations of illness in chronic daily headache, *J Psychosom Res* 57, 549-555.
105. Paiva, T., Farinha, A., Martins, A., Batista, A., and Guilleminault, C. (1997): Chronic headaches and sleep disorders, *Arch Intern Med* 157, 1701-1705.
106. Pape, H.-C. (2005): Rhythmen des Gehirns: Elektroenzephalographische und neuronale Korrelate des Verhaltens, Rainer Klinke, Hans-Christian Pape, Stefan Silbernagl ed., 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
107. Penzel, T., Brandenburg, U., and Peter, J.-H. (2001): Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen im Schlaflabor, *Klin Neurophysiol* 32, 126-132.
108. Peterfi, Z., Makara, G. B., Obal, F., Jr., and Krueger, J. M. (2009): The anterolateral projections of the medial basal hypothalamus affect sleep, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296, R1228-1238.
109. Pfaffenrath, V., Pöhlmann, W., Rütger, E., Lund, R., and Hajak, G. (1986): Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stages, *Acta Neurol Scand* 73, 403-407.
110. Puca, F. M., Antonaci, F., Genco, S., Savarese, M. A., Piazzolla, G., et al. (1989): Psychologic factors in chronic headache: assessment by means of the SCL-90-R inventory, *Cephalalgia* 9, 33-51.

111. Punjabi, N. M. (2008): The epidemiology of adult obstructive sleep apnea, *Proc Am Thorac Soc* 5, 136-143.
112. Radanov, B. P., Mannion, A. F., and Ballinari, P. (2011): Are symptoms of late whiplash specific? A comparison of SCL-90-R symptom profiles of patients with late whiplash and patients with chronic pain due to other types of trauma, *J Rheumatol* 38, 1086-1094.
113. Rainero, I., Rubino, E., Valfre, W., Gallone, S., De Martino, P., et al. (2007): Association between the G1246A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene and cluster headache: a meta-analysis, *J Headache Pain* 8, 152-156.
114. Rains, J. C., and Poceta, J. S. (2006): Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management, *Headache* 46, 1344-1363.
115. Rains, J. C. (2008): Chronic headache and potentially modifiable risk factors: screening and behavioral management of sleep disorders, *Headache* 48, 32-39.
116. Ranieri, A. L., Tufik, S., and de Siqueira, J. T. (2009): Refractory cluster headache in a patient with bruxism and obstructive sleep apnea: a case report, *Sleep Breath* 13, 429-433.
117. Rejas, J., Ribera, M. V., Ruiz, M., and Masrramon, X. (2007): Psychometric properties of the MOS (Medical Outcomes Study) Sleep Scale in patients with neuropathic pain, *Eur J Pain* 11, 329-340.
118. Russell, M. (2004): Epidemiology and genetics of cluster headache, *Lancet Neurol* 3, 279-283.
119. S3-Leitlinie, D. (2009): Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, S3-Leitlinie – Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, *Somnologie* 13, 4-160.
120. Sancisi, E., Cevoli, S., Vignatelli, L., Nicodemo, M., Pierangeli, G., et al. (2010): Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study, *Headache* 50, 1464-1472.
121. Schurks, M. (2010): Genetics of cluster headache, *Curr Pain Headache Rep* 14, 132-139.
122. Schürks, M., Kurth, T., Geissler, I., Tessmann, G., Diener, H. C., et al. (2006): Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene, *Neurology* 66, 1917-1919.
123. Sjaastad, O., and Bakkevig, L. S. (2003): Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology, *Cephalalgia* 23, 528-533.
124. Sjostrand, C. (2009): Genetic aspects of cluster headache, *Expert Rev Neurother* 9, 359-368.
125. Somborski, K., and Bingel, U. (2010): [Functional imaging in pain research], *Schmerz* 24, 385-400.
126. Spritzer, K. L. H., R. D. . (2003) MOS Sleep Scale: A Manual for Use and Scoring, Version 1.0. Los Angeles, CA.
127. Steiner, T. J., and Martelletti, P. (2007): Aids for management of common headache disorders in primary care, *J Headache Pain* 8 Suppl 1, S2.

-
128. Stewart A. L. , W. J. E., (Ed.) (1992) *Sleep measures*, Durham, NC: Duke University Press.
 129. Stewart, A. L., and Ware, J. E. (1992): Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach, Durham, NC, Duke University Press
 130. Stieglitz, R. D. (2008): [Diagnostics of depressive disorders], Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 51, 392-398.
 131. Stillman, M., and Spears, R. (2008): Endocrinology of cluster headache: potential for therapeutic manipulation, Curr Pain Headache Rep 12, 138-144.
 132. Stovner, L. J., and Andree, C. (2010): Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project, J Headache Pain 11, 289-299.
 133. Svensson, D., Ekbom, K., Pedersen, N. L., Traff, H., and Waldenlind, E. (2003): A note on cluster headache in a population-based twin register, Cephalalgia 23, 376-380.
 134. Szymusiak, R., Gvilia, I., and McGinty, D. (2007): Hypothalamic control of sleep, Sleep Med 8, 291-301.
 135. Terzaghi, M., Ghiotto, N., Sances, G., Rustioni, V., Nappi, G., et al. (2010): Episodic Cluster Headache: NREM Prevalence of Nocturnal Attacks. Time to Look Beyond Macrostructural Analysis?, Headache, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353433>.
 136. Tfelt-Hansen, P. C. (2010): Verisimilitude (or "truthlikeness") as an alternative to pro and cons: migraine and cluster headache mechanisms, J Headache Pain 11, 379-389.
 137. Torelli, P., and Manzoni, G. C. (2003): Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature, Funct Neurol 18, 205-210.
 138. Torelli, P., Beghi, E., and Manzoni, G. C. (2005): Validation of a questionnaire for the detection of cluster headache, Headache 45, 644-652.
 139. Torelli, P., and Manzoni, G. C. (2005): Behavior during cluster headache, Curr Pain Headache Rep 9, 113-119.
 140. Valet, M., Sprenger, T., and Toelle, T. R. (2010): [Studies on cerebral processing of pain using functional imaging : Somatosensory, emotional, cognitive, autonomic and motor aspects], Schmerz 24, 114-121.
 141. Williams, R. H., and Burdakov, D. (2008): Hypothalamic orexins/hypocretins as regulators of breathing, Expert Rev Mol Med 10, e28.
 142. Wolter, T., Kaube, H., and Mohadjer, M. (2008): High cervical epidural neurostimulation for cluster headache: case report and review of the literature, Cephalalgia 28, 1091-1094.
 143. Wolter, T., Kiemen, A., and Kaube, H. (2011): High cervical spinal cord stimulation for chronic cluster headache, Cephalalgia 31, 1170-1180.
 144. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., et al. (1993): The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults, N Engl J Med 328, 1230-1235.

145. Young, T., Peppard, P. E., and Gottlieb, D. J. (2002): Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective, *Am J Respir Crit Care Med* 165, 1217-1239.
146. Zaremba, S., Holle, D., Wessendorf, T. E., Diener, H. C., Katsarava, Z., et al. (2012): Cluster headache shows no association with rapid eye movement sleep, *Cephalalgia*.
147. Zwart, J. A., Dyb, G., Hagen, K., Odegard, K. J., Dahl, A. A., et al. (2003): Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study, *Eur J Neurol* 10, 147-152.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Study flow chart.....	27
Abbildung 2: Anzahl der Patienten im Verlauf der Studie	39
Abbildung 3: Psychometrische Skalen im Gruppenvergleich B-FB+ / B-FB-	46
Abbildung 4: Mittlere Attackenfrequenz/Tag und mittlere Schmerzintensität/Tag über 14 Tage Kopfschmerztagebuch im Vergleich SAS+ n=8, SAS- n=6, B-FB- n=13.....	51
Abbildung 5: Anzahl der Attacken nachts (22-6 Uhr) und Anzahl der Attacken tags (6-22 Uhr) im Vergleich SAS+ n=8, SAS- n=6, B-FB- n=13	52
Abbildung 6: Kopfschmerz Index über 14 Tage Kopfschmerztagebuch im Vergleich SAS+ n=8, SAS- n=6, B-FB- n=13	52
Abbildung 7: BDI-II, ESS, MOS-SS, SF-36 und SCL-90-R im Vergleich SAS+ n=8, SAS- n=6, B-FB- n=13.....	55
Abbildung 8: Gesamtkorrelation BDI-II Score mit mittlerer Schmerzintensität mit Gruppenvergleich SAS+ / SAS- / B-FB-	56
Abbildung 9: Gesamtkorrelation MOS-SS Schlafproblem Index mit Schmerzintensität mit Gruppenvergleich SAS+ / SAS- / B-FB-	57
Abbildung 10: SF-36 Subskalenwerte im Vergleich SAS+ / SAS- / B-FB- Gruppe	58
Abbildung 11: SCL-90-R transformierte Subskalenwerte im Vergleich der Gruppen SAS+ / SAS- / B-FB-	59
Abbildung 12: Kopfschmerzindex der drei CPAP-Patienten Pat.01, Pat.28, Pat.54 in den ersten 14 Tagen (Woche 1+2) vor CPAP und in den folgenden 28 Tagen (Woche 1+2 und Woche 3+4) unter CPAP.....	62
Abbildung 13: Mittlere Anzahl der Attacken pro Tag der drei CPAP-Patienten Pat.01, Pat.28, Pat.54 in den ersten 14 Tagen (Woche 1+2) vor CPAP und in den folgenden 28 Tagen (Woche 1+2 und Woche 3+4) unter CPAP.....	63

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studiendesign	23
Tabelle 2:	Patientenanzahl je beteiligtes Zentrum.....	38
Tabelle 3:	Deskriptive Daten der Gesamtpatientengruppe (n=34) und Untergruppen mit (n=21) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS). (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite).....	41
Tabelle 4:	Attackenparameter über 14 Tage Kopfschmerztagebuch (Baseline) der Gesamtpatientengruppe (n=33) und Untergruppen mit (n=20) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS)	43
Tabelle 5:	Psychometrischen Skalen der Gesamtpatientengruppe (n=33) und Untergruppen mit (n=20) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS)	45
Tabelle 6:	ANCOVA der Kopfschmerzvariablen mit BMI und BDI-II für die Untergruppen mit (n=20) und ohne (n=13) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom (SAS)	47
Tabelle 7:	Deskriptive Daten der drei Gruppen SAS+ (n=8), SAS- (n=6) und B-FB- (n=13). (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite (min-max)), MANOVA mit Faktor Gruppe 3fach	49
Tabelle 8:	Attackenprofile über 14 Tage Kopfschmerztagebuch (Baseline) der SAS+, SAS- und B-FB - Gruppe, (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite), MANOVA mit Faktor Gruppe, 3fach.....	50
Tabelle 9:	Psychometrische Skalen (Baseline) der SAS+, SAS- und B-FB - Gruppe, (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Medianwert und Spannweite), MANOVA mit Faktor Gruppe, 3fach	54
Tabelle 10:	Korrelation (nach Pearson) BDI-II mit Kopfschmerz-Attackenvariablen für die Gesamtpatientengruppe (n=27)	56
Tabelle 11:	Korrelation (nach Pearson) MOS-SS mit Kopfschmerzvariablen für die Gesamtpatientengruppe (n=27)	57
Tabelle 12:	Klinische und polysomnographische Daten der Clusterpatienten mit CPAP pflichtigem SAS	60
Tabelle 13:	Kopfschmerzparameter vor und unter CPAP Behandlung	61

9.3 Berlin Fragebogen (Auswerte Version)

Name:

Geburtsdatum /Alter:

Geschlecht:

Gewicht:

Größe:

BMI:

1. Haben Sie im letzten Jahr mehr als 5 kg Gewicht

- 0 Punkt ☐ zugenommen
0 Punkt ☐ abgenommen
0 Punkt ☐ nicht geändert

2. Schnarchen Sie?

- 1 Punkt ☐ Ja
0 Punkt ☐ Nein
0 Punkt ☐ Weiß nicht

Falls Sie schnarchen:

3. Die Lautstärke Ihres Schnarchens ist

- 0 Punkt ☐ nur wenig lauter als normale Atmungsgeräusche
0 Punkt ☐ fast so laut wie normale Sprache
1 Punkt ☐ lauter als normale Sprache
1 Punkt ☐ extrem laut, kann sogar durch eine geschlossene Tür gehört werden

4. Wie häufig tritt Ihr Schnarchen auf?

- 1 Punkt ☐ jeden Tag
1 Punkt ☐ 3-4 mal pro Woche
0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Woche
0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Monat
0 Punkt ☐ nie oder fast nie

5. Hat Ihr Schnarchen eine andere Person beim Schlafen gestört?

- 1 Punkt ☐ Ja
0 Punkt ☐ Nein

6. Sind bei Ihnen Atemstillstände während des Schlafes bemerkt worden?

- 2 Punkte ☐ fast jeden Tag
2 Punkte ☐ 3-4 mal pro Woche
0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Woche
0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Monat
0 Punkt ☐ nie oder fast nie

7. Wie oft fühlen Sie sich morgens nach dem Aufstehen schon wie gerädert?

- 1 Punkt ☐ fast jeden Tag

- 1 Punkt ☐ 3-4 mal pro Woche
 0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Woche
 0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Monat
 0 Punkt ☐ nie oder fast nie

8. Fühlen Sie sich müde, schlapp, abgespannt oder nicht voll leistungsfähig?

- 1 Punkt ☐ fast jeden Tag
 1 Punkt ☐ 3-4 mal pro Woche
 0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Woche
 0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Monat
 0 Punkt ☐ nie oder fast nie

9. Sind Sie jemals ungewollt beim Autofahren eingenickt?

- 1 Punkt ☐ Ja
 0 Punkt ☐ Nein

Falls ja, wie oft kommt das vor?

- 1 Punkt ☐ fast jeden Tag
 1 Punkt ☐ 3-4 mal pro Woche
 0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Woche
 0 Punkt ☐ 1-2 mal pro Monat
 0 Punkt ☐ nie oder fast nie

10. Haben Sie einen hohen Blutdruck?

- 1 Punkt ☐ Ja
 0 Punkt ☐ Nein
 0 Punkt ☐ Weiß nicht

Kategorie I (Fragen 2, 3, 4, 5, 6):

Punkte:..... → POS / NEG (positiv bei ≥ 2 Punkten)

Kategorie II (Fragen 7, 8, 9):

Punkte:..... → POS / NEG (positiv bei ≥ 2 Punkten)

Kategorie III (Frage 10, BMI): Hypertonie: 1Punkt; Adipositas: 1 Punkt

Punkte:..... → POS / NEG (positiv bei ≥ 1 Punkt)

Gesamtpunktwert:

Fragebogen: POSITIV / NEGATIV (positiv bei 2 oder 3 positiv Kategorien)

9.4 Kopfschmerz-Tagebuch

	Attacke	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Anmerkungen (besondere Ereignisse)
Montag	Max.Stärke									
	Dauer (Min)									
	Uhrzeit (Beginn)									
	Maßnahme									
Dienstag	Max.Stärke									
	Dauer (Min)									
	Uhrzeit (Beginn)									
	Maßnahme									
Mittwoch	Max.Stärke									
	Dauer (Min)									
	Uhrzeit (Beginn)									
	Maßnahme									
Donnerstag	Max.Stärke									
	Dauer (Min)									
	Uhrzeit (Beginn)									
	Maßnahme									
Freitag	Max.Stärke									
	Dauer (Min)									
	Uhrzeit (Beginn)									
	Maßnahme									
Samstag	Max.Stärke									
	Dauer (Min)									
	Uhrzeit (Beginn)									
	Maßnahme									
Sonntag	Max.Stärke									
	Dauer (Min)									
	Uhrzeit (Beginn)									
	Maßnahme									

9.4.1 Hinweise zum Ausfüllen des Kopfschmerz-Tagebuchs

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

bitte füllen Sie das Kopfschmerztagebuch täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen aus.

Bitte notieren Sie auf jedem Bogen Ihren Namen und das aktuelle Datum.

Beginnen Sie mit den Eintragungen an dem Tag, an dem Sie das Tagebuch erhalten haben und warten Sie nicht mit den Eintragungen bis zum Wochenanfang.

Bitte beschreiben Sie anhand der Tabelle jede Attacke am Tag so genau wie möglich und setzen Sie die Eintragungen täglich fort.

In der Zeile ‚Max. Stärke‘ notieren Sie bitte für jede Attacke an diesem Tag die subjektiv eingeschätzte maximale Intensität der Attacke auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = kein Schmerz, 10 = schlimmster Schmerz).

In den Zeilen darunter ‚Dauer‘ und ‚Uhrzeit‘ notieren Sie bitte, wie lange die Attacke in Minuten gedauert hat und zu welcher Uhrzeit die Attacke begonnen hat. Ihre Angaben müssen nicht minuten- oder sekundengenau sein, es reicht, wenn Sie die Attackendauer mit ± 5 Minuten Genauigkeit angeben. Die Angabe der Uhrzeit (Beginn der Attacke) sollte uns über das Auftreten der Attacken im Tagesverlauf Auskunft geben.

In der nächsten Zeile ‚Maßnahmen‘ notieren Sie bitte, was Sie zur Linderung Ihrer Schmerzen unternommen haben. Wenn Sie Abkürzungen verwenden, erklären Sie diese bitte auf der Rückseite des Bogens formlos.

In der letzten Spalte des Bogens notieren Sie bitte, falls es besondere Ereignisse am Tage gab, z.B. war auf einer Party, spät ins Bett gegangen, Alkohol getrunken, Streit in der Familie ect. Falls Ihnen hier der Platz nicht reicht, notieren Sie die Ereignisse bitte auf einem gesonderten Blatt.

Beispiel:

Patient: Herr / Frau..... Datum: Woche vom Mo.,16.03.2009 bis Sonntag.,23.03.09

	Attacke	1.	2.	3.	4.	Anmerkungen (besondere Ereignisse)
Montag	Max.Stärke	5	8			Gestern Abend 2 Gläser Wein,, erst spät eingeschlafen
	Dauer (Min)	15	45			
	Uhrzeit (Beginn)	04.10 h	7.30 h			
	Maßnahme	keine	Imigran-spritze			

9.5 Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
Bitte nicht ausfüllen	
Summe	

9.6 Fragebogen zur Selbstauskunft

Alter

Größe

Gewicht.....

Seit wann kennen Sie Cluster-Kopfschmerz Symptome bei sich?

(z.B. seit 1995)

Seit wann ist die Diagnose Cluster-Kopfschmerz bekannt?

Wie alt waren Sie zu diesem Zeitpunkt?

Wer hat die Diagnose gestellt?

Hausarzt

Neurologe.....

Der Cluster-Kopfschmerz

trat zu Beginn episodisch auf,

wurde chronisch seit

war schon immer chronisch

Waren Sie wegen der Cluster-Kopfschmerzen schon einmal in stationärer Behandlung?

Nein

Ja, wenn ja, wo?

.....

Sind Sie Raucherin / Raucher

Nein

Ja.....

seit welchem Alter rauchen Sie regelmäßig?

Wie viel rauchen Sie am Tag?

Derzeitige Medikamente zur Attackencouperung und Prophylaxe:

Präparat	Dosis	Einnahme

Bisherige Therapien:

Therapie	Ausprobiert	Gut wirksam	Schlecht wirksam
Sumatriptan			
Sauerstoff			
Ergotamin			
Verapamil			
Cortison			
Valproat			
Methysergid			

Weitere Erkrankungen

Sind bei Ihnen weitere Erkrankungen bekannt?

Migräne

Schlaganfall

Lungenerkrankung

Diabetes mellitus

Bluthochdruck

Andere:.....

Familiengeschichte zu Cluster-Kopfschmerz

Sind bei Ihnen weitere Familienmitglieder an Cluster-Kopfschmerz erkrankt?

Ja, wer?.....

.....

Nein, nicht bekannt

Besondere Ereignisse

Hier können Sie einige Ihrer Symptome zum Cluster-Kopfschmerz genauer beschreiben:

[illegible]

Bitte geben Sie im Folgenden die **Stärke Ihrer Cluster-Kopfschmerzen** an. Kreuzen Sie bitte an, wie stark Sie Ihre Schmerzen empfinden. Ein Wert von 0 bedeutet dabei, Sie haben keine Schmerzen, ein Wert von 10 bedeutet, Sie leiden unter Schmerzen, wie sie für Sie nicht stärker vorstellbar sind.

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Kein Schmerz									Stärkster vorstellbarer Schmerz	

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Kein Schmerz									Stärkster vorstellbarer Schmerz	

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Kein Schmerz									Stärkster vorstellbarer Schmerz	

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Kein Schmerz										Stärkster vorstellbarer Schmerz

9.8 MOS Schlaf Skala

Ihr Schlaf

1. Wie lange dauerte es gewöhnlich in den vergangenen 4 Wochen, bis Sie einschlafen konnten?

(Machen Sie einen Kreis um eine Zahl zwischen 1 und 5)

0-15 Minuten.....	1
16-30 Minuten.....	2
31-45 Minuten.....	3
46-60 Minuten.....	4
Mehr als 60 Minuten.....	5

2. Wie viele Stunden haben Sie im Durchschnitt in den vergangenen 4 Wochen pro Nacht geschlafen?

Tragen Sie die Anzahl der Stunden pro Nacht ein: _____

Wie oft in den vergangenen 4 Wochen ...

(Machen Sie in jeder Zeile einen Kreis um eine Zahl)

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch- mal	Selten	Nie
3. hatten Sie das Gefühl, dass Sie nicht ruhig geschlafen haben (haben Sie sich im Schlaf unruhig bewegt, sich angespannt gefühlt, gesprochen usw.)?	✓ 1	✓ 2	✓ 3	✓ 4	✓ 5	✓ 6
4. hatten Sie genügend Schlaf, um morgens ausgeruht aufzuwachen?	1	2	3	4	5	6
5. erwachten Sie kurzatmig oder mit Kopfschmerzen?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch- mal	Selten	Nie
6. hatten Sie tagsüber das Bedürfnis zu schlafen oder fühlten Sie sich schläfrig?	1	2	3	4	5	6
7. hatten Sie Schwierigkeiten, einzuschlafen?	1	2	3	4	5	6
8. sind Sie während Ihres Schlafes aufgewacht und hatten Schwierigkeiten wieder einzuschlafen?	1	2	3	4	5	6
9. hatten Sie Mühe, tagsüber wach zu bleiben?	1	2	3	4	5	6
10. haben Sie beim Schlafen geschnarcht?	1	2	3	4	5	6
11. haben Sie tagsüber mehrere Nickerchen gemacht (5 Minuten oder länger)?	1	2	3	4	5	6
12. haben Sie soviel Schlaf gehabt, wie Sie brauchten?	1	2	3	4	5	6

9.9 BDI-II



Beck Depressionsfragebogen

Name	Alter	Geschlecht m / w	Datum
------	-------	---------------------	-------

Anleitung: Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage**, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben. Wenn in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

1.) Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann.

2.) Pessimismus

- 0 Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht.
- 1 Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht.
- 2 Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird.

3.) Frühere Misserfolge

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe öfter versagt als ich sollte.
- 2 Wenn ich zurück blicke, sehe ich eine Menge Misserfolge.
- 3 Ich fühle mich persönlich als totaler Versager.

4.) Verlust von Freude

- 0 Ich habe so viel Freude wie immer an den Dingen, die mir Spaß machen.
- 1 Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher.
- 2 Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.
- 3 Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.

5.) Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6.) Gefühle, bestraft zu werden

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.
- 1 Ich habe das Gefühl, das ich vielleicht für etwas bestraft werde.
- 2 Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde.
- 3 Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.

7.) Abneigung gegen sich selbst

- 0 Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben.
- 1 Ich habe das Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir selbst enttäuscht.
- 3 Ich mag mich nicht.

8.) Selbstvorwürfe

- 0 Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst.
- 1 Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher.
- 2 Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

9.) Selbstmordgedanken oder -wünsche

- 0 Ich denke nie daran, mich umzubringen.
- 1 Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen.
- 2 Ich möchte mich umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte.

10.) Weinen

- 0 Ich weine nicht mehr als früher.
- 1 Ich weine mehr als früher.
- 2 Ich weine wegen jeder Kleinigkeit.
- 3 Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.

PEARSON

© 2009 Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt/M.



Summe Seite 1:

Bitte wenden

11.) Unruhe

- 0** Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst.
- 1** Ich bin unruhiger oder erregter als sonst.
- 2** Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.
- 3** Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung beleiben oder etwas tun muss.
-

12.) Interesselosigkeit

- 0** Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
- 1** Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher.
- 2** Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
- 3** Es ist schwer, für irgendetwas Interesse aufzubringen.
-

13.) Entschlussunfähigkeit

- 0** Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer.
- 1** Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 2** Ich habe viel größere Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher.
- 3** Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.
-

14.) Wertlosigkeit

- 0** Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1** Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.
- 2** Ich habe das Gefühl, weniger Wert zu sein als andere Menschen.
- 3** Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.
-

15.) Verlust an Energie

- 0** Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1** Ich habe weniger Energie als früher.
- 2** Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.
- 3** Ich habe nicht genügend Energie, irgend etwas zu tun.

16.) Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0** Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht geändert.
- 1a** Ich schlafe etwas mehr als sonst
- 1b** Ich schlafe etwas weniger als sonst.
- 2a** Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b** Ich schlafe viel weniger als sonst.
- 3a** Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.
- 3b** Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen.
-

17.) Reizbarkeit

- 0** Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1** Ich bin reizbarer als sonst.
- 2** Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3** Ich bin ständig reizbar.
-

18.) Veränderungen des Appetits

- 0** Mein Appetit hat sich nicht verändert.
- 1a** Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst.
- 1b** Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
- 2a** Mein Appetit ist viel kleiner als vorher.
- 2b** Mein Appetit ist viel größer als vorher.
- 3a** Ich habe überhaupt keinen Appetit.
- 3b** Ich habe ständig großen Hunger.
-

19.) Konzentrationsschwierigkeiten

- 0** Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
- 1** Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst.
- 2** Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren.
- 3** Ich kann mich auf gar nichts konzentrieren.
-

20.) Müdigkeit

- 0** Ich bin nicht müder als sonst.
- 1** Ich werde schneller müde als sonst.
- 2** Ich bin für viele Dinge, die ich früher gern getan habe, zu müde.
- 3** Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.
-

21.) Verlust des Interesses am Sex

- 0** Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses am Sex bemerkt.
- 1** Ich habe weniger Interesse am Sex als früher.
- 2** Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex.
- 3** Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.

Summe Seite 2:

Übertrag Seite 1:

Gesamt Seite 1+2:

9.10 SCL-90-R

	Untersucher	Datum	Patienten ID		
		Tag Monat Jahr			
Symptom Checklist 90 (SCL-90-R)					
Sie finden auf dieser und den folgenden Seiten eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie stark Sie während der vergangenen sieben Tage bis heute durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind. Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort "den besten Eindruck" machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft. Machen Sie bitte hinter jeder Frage nur ein Kreuz in das Kästchen mit der für Sie am besten zutreffenden Antwort. Streichen Sie versehentliche Antworten deutlich durch und kreuzen Sie danach das richtige Kästchen an. Bitte beantworten Sie jede Frage!					
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...?					
1. Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
2. Nervosität oder innerem Zittern	0	1	2	3	4
3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen	0	1	2	3	4
4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen	0	1	2	3	4
5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität	0	1	2	3	4
6. allzu kritische Einstellung gegenüber anderen	0	1	2	3	4
7. die Idee, dass irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat	0	1	2	3	4
8. dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten Schuld sind	0	1	2	3	4
9. Gedächtnisschwierigkeiten	0	1	2	3	4
10. Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit	0	1	2	3	4
11. dem Gefühl, leicht reizbar und verärgert zu sein	0	1	2	3	4
12. Herz- und Brustschmerzen	0	1	2	3	4
13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße	0	1	2	3	4
14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken	0	1	2	3	4
15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0	1	2	3	4
16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört	0	1	2	3	4
17. Zittern	0	1	2	3	4
18. dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann	0	1	2	3	4
19. schlechtem Appetit	0	1	2	3	4
20. Neigung zum Weinen	0	1	2	3	4
21. Schüchternheit und Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht	0	1	2	3	4
22. der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden	0	1	2	3	4

	Untersucher	Datum	Patienten ID		
		Tag Monat Jahr			
Symptom Checklist 90 (SCL-90-R)					
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...?					
23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0	1	2	3	4
24. Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren	0	1	2	3	4
25. Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen	0	1	2	3	4
26. Selbstvorwürfe über bestimmte Dinge	0	1	2	3	4
27. Kreuzschmerzen	0	1	2	3	4
28. dem Gefühl, dass es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen	0	1	2	3	4
29. Einsamkeitsgefühlen	0	1	2	3	4
30. Schermut	0	1	2	3	4
31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen	0	1	2	3	4
32. dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren	0	1	2	3	4
33. Furchtsamkeit	0	1	2	3	4
34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0	1	2	3	4
35. der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen	0	1	2	3	4
36. dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0	1	2	3	4
37. dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können	0	1	2	3	4
38. der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist	0	1	2	3	4
39. Herzklopfen oder Herzsagen	0	1	2	3	4
40. Übelkeit oder Magenverstimmung	0	1	2	3	4
41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0	1	2	3	4
42. Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)	0	1	2	3	4
43. dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden	0	1	2	3	4
44. Einschlafschwierigkeiten	0	1	2	3	4
45. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun	0	1	2	3	4
46. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden	0	1	2	3	4
47. Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug	0	1	2	3	4
48. Schwierigkeiten beim Atmen	0	1	2	3	4
49. Hitzewallungen oder Kälteschauern	0	1	2	3	4

	Untersucher	Datum	Patienten ID
		Tag Monat Jahr	
Symptom Checklist 90 (SCL-90-R)			
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...?			
		überhaupt nicht ein wenig ziemlich sehr stark	
50. der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden	0 1 2 3 4		
51. Leere im Kopf	0 1 2 3 4		
52. Taubheit und Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0 1 2 3 4		
53. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	0 1 2 3 4		
54. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft	0 1 2 3 4		
55. Konzentrationsschwierigkeiten	0 1 2 3 4		
56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0 1 2 3 4		
57. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein	0 1 2 3 4		
58. Schweregefühl in den Armen oder den Beinen	0 1 2 3 4		
59. Gedanken an den Tod und ans Sterben	0 1 2 3 4		
60. dem Drang, sich zu überessen	0 1 2 3 4		
61. einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute sie beobachten oder über Sie reden	0 1 2 3 4		
62. dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind	0 1 2 3 4		
63. dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen	0 1 2 3 4		
64. frühem Erwachen am Morgen	0 1 2 3 4		
65. zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen	0 1 2 3 4		
66. unruhigem oder gestörtem Schlaf	0 1 2 3 4		
67. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0 1 2 3 4		
68. Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen	0 1 2 3 4		
69. starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0 1 2 3 4		
70. Abneigung gegen Menschenmengen z.B. beim Einkaufen oder im Kino	0 1 2 3 4		
71. einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	0 1 2 3 4		
72. Schreck- und Panikanfällen	0 1 2 3 4		
73. Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	0 1 2 3 4		
74. der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	0 1 2 3 4		
75. Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden	0 1 2 3 4		

Seite III

	Untersucher	Datum	Patienten ID
		Tag Monat Jahr	
Symptom Checklist 90 (SCL-90-R)			
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...?			
		überhaupt nicht ein wenig ziemlich sehr stark	
76. mangelnder Anerkennung Ihrer Leistung durch andere	0 1 2 3 4		
77. Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind	0 1 2 3 4		
78. so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht stillsitzen können	0 1 2 3 4		
79. dem Gefühl, wertlos zu sein	0 1 2 3 4		
80. dem Gefühl, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren wird	0 1 2 3 4		
81. dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen	0 1 2 3 4		
82. der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen	0 1 2 3 4		
83. dem Gefühl, dass die Leute Sie ausnutzen, wenn Sie es zulassen würden	0 1 2 3 4		
84. sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind	0 1 2 3 4		
85. dem Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten	0 1 2 3 4		
86. schreckenerregenden Gedanken und Vorstellungen	0 1 2 3 4		
87. dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist	0 1 2 3 4		
88. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe zu fühlen	0 1 2 3 4		
89. Schuldgefühlen	0 1 2 3 4		
90. dem Gedanken, dass irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist	0 1 2 3 4		

Seite IV

9.11 SF-36

SF-36	Untersucher <div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>	Datum <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Tag Monat Jahr </div>	Patienten ID <div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>
--------------	--	---	---

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an.)

Ausgezeichnet	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">1</div>
Sehr gut	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">2</div>
Gut	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">3</div>
Weniger gut	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">4</div>
Schlecht	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">5</div>

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an.)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">1</div>
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">2</div>
Etwa so wie vor einem Jahr	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">3</div>
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">4</div>
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">5</div>

SF-36	Untersucher <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	Datum <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: x-small;"> Tag Monat Jahr </div>	Patienten ID <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>
--------------	--	--	---

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

SF-36	Untersucher <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	Datum <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: x-small;"> Tag Monat Jahr </div>	Patienten ID <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>
--------------	--	--	---

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an.)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an.)

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

10 Abkürzungen

AHI	Apnoe-/Hypopnoe-Index
BDI-II	Beck Depressionsinventar II
Berlin-FB	Berlin-Fragebogen
B-FB+ / B-FB-	Berlin-Fragebogen Gruppe mit (+) bzw. ohne (-) Verdacht auf Schlafapnoe Syndrom
BIPAP	Bi=zwei, PAP=positive airway pressure
BMI	Body Mass Index
BUB Richtlinien	Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
CAM	complementary alternative medicine
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
C-KS	Cluster-Kopfschmerz
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSF	Cerebro Spinal Fluid
DBS	Deep Brain Stimulation
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
GABA	γ -Aminobuttersäure (Gamma-aminobutyric acid)
GON	Blockade des Nervus occipitalis major (<i>great occipital nerve</i> - GON)
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten 10. Revision, German Modification
ICHD-II	International Classification of Headache Disorders 2nd Edition
IHS	International Headache Society
KS-I	Kopfschmerz-Index
KS-TB	Kopfschmerz-Tagebuch
MOS-SS	Medical Outcome Study Sleep Scale
NREM	Non Rapid Eye Movement
NRS	Numerische Rating Skala
ONS	Occipital Nerv Stimulation
OSAS	Obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement

rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SL	Schlaflabor
SAS	Schlafapnoesyndrom
SAS +	Schlafapnoesyndrom positiv
SAS -	Schlafapnoesyndrom negativ
SCL-90-R	Symptom Checkliste 90 (items), revidiert
SCS	Spinal Cord Stimulation
SF-36	Short-Form Health Survey, zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität
TCC	Trigeminocervicaler Complex
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
VIP	Vasoaktive Intestinale Peptid

Die folgenden Abkürzungen bezeichnen die acht Subskalen des SF-36 Fragebogens:

AGES= allgemeine Gesundheit, PSYC= psychisches Wohlbefinden, SCHM= körperliche Schmerzen, KÖFU= körperliche Funktionsfähigkeit, EMRO= emotionale Rollenfunktion, KÖRO= körperliche Rollenfunktion, SOFU= soziale Funktionsfähigkeit, VITA= Vitalität

Die folgenden Abkürzungen bezeichnen die Subskalen der SCL-90-R Skala:

SOMA = Somatisierung, ZWAN = Zwanghaftigkeit, UNSI = Unsicherheit im Sozialkontakt, DEPR = Depressivität, ANGS = Ängstlichkeit, AGGR = Aggressivität / Feindseligkeit, PHOB = Phobische Angst, PARA = Paranoides Denken, PSYC = Psychozitismus, GSI = Global Severity Index, PST = Positive Symptom Total, PSDI = Positive Symptom Distress Index.

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Katsarava danke ich für seine Bereitschaft, die Arbeit zu betreuen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2009 bis Mai 2011 im Schmerzzentrum des Universitätsklinikums Freiburg unter der Leitung und Betreuung von Frau Prof. Dr. Magdolna Hornyak und Dr. Holger Kaube erstellt. Ihnen gilt mein ganz besonderer Dank für die Möglichkeit zur Promotion und ihr stetig förderndes Interesse am Fortgang meiner Arbeit. Ihre verständnisvolle und engagierte Betreuung und der herzliche und unkomplizierte Kontakt waren in der Durchführung und Erstellung der Arbeit eine wertvolle Hilfe. Ohne ihren wissenschaftlichen Beistand wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen. Anhand des von ihnen entwickelten Studiendesigns wurde die Studie durchgeführt.

An der Studie waren weitere Zentren beteiligt und ich danke den Verantwortlichen, namentlich Dr. Gaul, Prof. May, Dr. Gantenbein und Prof. Lampl, für die gute Zusammenarbeit.

Herrn Hans Duwenkamp danke ich für die Veröffentlichung der Studie und Aufforderung der Patienten zur Teilnahme über die Selbsthilfegruppe (CSG).

Ebenso danke ich Herrn Friedrich Fuchs für die Veröffentlichung der Studieanzeige im Internet (CK-Wissen).

Darüber hinaus bedanke ich mich an dieser Stelle herzlich bei meiner Kollegin Frau Fandrey für ihr großes Engagement bei der Mithilfe in der Patientenbetreuung, Datenerhebung und Dateneingabe, ebenso meinem Kollegen Herrn Kalkreuth für die Bereitschaft, immer und überall Hilfestellung zu geben sowie Frau Scholz für die fortwährende Bereitschaft, statistische Auswertemethoden zu diskutieren und Textkorrekturen vorzunehmen.

Dem Team des Interdisziplinären Schmerzzentrums danke ich herzlich für die Unterstützung und die kollegiale Atmosphäre.

Darüber hinaus bedanke ich mich an dieser Stelle herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld, da sie mich in der Zeit der Fertigstellung dieser Arbeit selten zu Gesicht bekamen. Besonders Ursula Raap danke ich fürs Korrekturlesen und ihr intensives Bemühen, in dieser Arbeit auch wirklich jeden Fehler zu finden.

Herzlichen Dank